

**Über das Verhalten von Adenosin-5-diphosphat und
Adenosin-5-monophosphat im Vollblut
während mehrstündigen Fruktoseinfusionen
beim Menschen**

Adolf Eckhardt

1974

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München
Direktor: Professor N. Zöllner

Über das Verhalten von Adenosin-5²-diphosphat und
Adenosin-5²-monophosphat im Vollblut
während mehrstündigen Fruktoseinfusionen beim Menschen

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilian-Universität zu München

vorgelegt von
Adolf Eckhardt
aus Großalmerode

München 1974

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

1. Berichterstatter: Priv.- Doz. Dr. Heuckenkamp
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Zöllner
Dekan: Prof. Dr. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 5.11.1974



Abkürzungen

- | | |
|-------------------------|--|
| 1. ADP: | Adenosin-5'-diphosphat |
| 2. AMP: | Adenosin-6'-monophosphat |
| 3. cycl. AMP: | 3',5'-AMP = cyclisches Adenosin-3',5'-monophosphat |
| 4. ATP: | Adenosin-5'-triphosphat |
| 5. DAP: | Dihydroxyacetonphosphat |
| 6. 2,3-DPG: | 2,3-Diphosphoglycerat |
| 7. FDP: | Fructose-1,6-diphosphat = F-6-P |
| 8. GAPDH: | Glycerinaldehyd-3-phosphat-dehydrogenase = PGADH |
| 9. G-6-P: | Glucose-6-phosphat |
| 10. GTP: | Glucosetriphosphat |
| 11. IMP: | Inosinmonophosphat |
| 12. K _{gew.} : | Körpergewicht |
| 13. MPA: | Membran-Phosphat-Acceptor |
| 14. NADH: | Nicotinamid-adenin-dinucleotid |
| 15. P: | Irrtumswahrscheinlichkeit |
| 16. PFK: | Phosphofruktokinase |
| 17. 3-PGA: | 3-Phosphoglycerat |
| 18. Pi: | Anorganisches Phosphat im Serum |
| 19. SGOT: | Glutamat-oxalacetat-transaminase im Serum |
| 20. SGPT: | Glutamat-pyruvat-transaminase im Serum |
| 21. TPD: | Triose-phosphat-dehydrogenase |

Über das Verhalten von Adenosin-5-diphosphat und Adenosin-5-monophosphat während mehrstündiger Fruktoseinfusionen beim Menschen

Einleitung

Die Anwendung von Fruktose in der paenteralen Ernährung ist weit verbreitet. Ihre Bevorzugung rührt von ihrer sehr raschen Phosphorylierung in der Leber her, was die Fruktose besonders bei Situationen mit erhöhtem Energiebedarf geeignet erscheinen läßt. Hierauf ist auch die Verwendung von oraler und paenteraler Ernährung bei Patienten mit Lebererkrankungen zurückzuführen.

Nun hat sich aber in jüngster Zeit gezeigt, daß unter hochdosierter Fruktosezufuhr Nebenwirkungen auftreten, die eine Überprüfung der Fruktose in der Infusionstherapie erforderlich machten.

So konnte beispielsweise ein ausgeprägter Anstieg des Serumharnsäurespiegels nach Fruktoseinfusionen beobachtet werden. (5, 15, 27, 29, 59), der inzwischen als Folge eines raschen und v.a. irreversiblen Abbaues von Adennukleotiden in der Leber abgeklärt werden konnte (48).

Andererseits erwies sich der über Fruktoseinfusionen zur Darstellung kommende Lactatanstieg im Blut als ungünstig bei Situationen mit bereits bestehender Acidose (49).

Wir haben es uns in der vorliegenden Arbeit zur Aufgabe gemacht, die Auswirkungen mehrstündiger Fruktoseinfusionen auf den Energiestoffwechsel des menschlichen Erythrocyten zu untersuchen. Nachdem über das Verhalten des Adenosintriphosphates (ATP) in einer gesonderten Arbeit berichtet wird, beschäftigen wir uns mit dem Verhalten des Adenosindi- (ADP) und -monophosphates (AMP) während Fruktoseinfusionen.

Angeregt wurden die von uns durchgeführten Untersuchungen durch Ergebnisse über das Verhalten von Adenosinphosphaten und des 2,3-Diphosphoglycerates (2,3 - DPG) im menschlichen Blut während Glucoseinfusionen (8[†]). Hier ließ sich zeigen, daß die beiden phosphorylierten Energieträger (ATP u. 2,3-DPG) deutlich während Glucoseinfusionen abfielen und somit zu ausgeprägten Veränderungen der Sauerstoffbindungskapazität in den Erythrocyten führten, was gleichbedeutend mit einer erschwerten Sauerstoffab-

gabe an die Gewebe angesehen werden muß (83). Ähnliche Untersuchungen während Fruktoseinfusionen liegen nicht vor.

Wir haben daher an freiwilligen, gesunden Versuchspersonen Untersuchungen durchgeführt, um auch für Fruktose die Frage zu klären, ob mit wesentlichen Veränderungen des Gehaltes an Adenosinphosphaten im Blute zu rechnen ist, was gewisse Rückschlüsse auf die O_2 -Bindungskapazität erlauben würde.

Literaturübersicht zum Energiestoffwechsel des Erythrocyten

Die Stoffwechselleistungen des Erythrocyten sind quantitativ geringer als die anderer Körperzellen. Zur notwendigen Energiegewinnung ist nur noch eine Restglykolyse vorhanden. Der Pentosephosphatcyclus nimmt 10 % des Retikuloeytenumsatzes ein (55). Der auf die Hälfte der normalen Zellkonzentration abgesunkene ATP-Spiegel des reifen Erythrocyten (65,66), bedingt eine ebensolche Erniedrigung der ATP-abhängigen Stoffwechselleistungen. In der reifen roten Zelle ist die Atmung auf 1/56 des Ausgangswertes abgesunken, Nucleinsäuren sind nur noch in Spuren nachzuweisen (65,66).

Der 2,3-Diphosphoglycerat-Cyclus

Eine Besonderheit des Erythrocytenstoffwechsels ist der 2,3-Diphosphoglyceratcyclus (2,3-DPG). Der 2,3-DPG-Gehalt des menschlichen Erythrocyten schwankt, mit den verschiedenen Bestimmungsmethoden gemessen, zwischen 360 und 510/100 ml gepackter Zellen (3,80). Legt man ein durchschnittliches Erythrocytenvolumen von $86\mu^3$ zu Grunde, so beläuft sich die intracelluläre 2,3-DPG-Konzentration auf $6,0 \times 10^{-3}M$, sie ist damit etwa dreimal so hoch wie die intracelluläre ATP-Konzentration (80).

Die Ausgangssubstanz des 2,3-DPG-Cyclus ist das aus der Glykose stammende 1,3-DPG, das mit Hilfe der 2,3-Diphosphoglyceratmutase zu 2,3-DPG umgewandelt wird. Anschließend kommt es unter Mitwirkung von 2,3-Diphosphoglyceratphosphatase zur Umwandlung von 2,3-DPG in 3-PG (80).

Entscheidenden Einfluß auf die Aktivität der Enzyme hat die Konzentration des ADP. Benesch et al. (4) zeigten in ihren Versuchen, daß die 2,3-Bildung an 2,3-DPG-Mutase in Erythrocytenhämolysaten von der ADP-Konzentration abhängt. Mit steigender ADP-Konzentration wird weniger 2,3-DPG gebildet. Als normale physiologische ADP-Konzentration der Erythrocyten errechneten Löhr et al. (42) und Benesch et al. (80) eine Konzentration von $2 \times 10^{-4}M$ bis $2 \times 10^{-3}M$.

Den Versuch einer Erklärung des Reaktionsablaufes machen Benesch et al. (80). Nach dem Start der Reaktion mit Fruktosediphosphat werden unterschiedliche Mengen an 1,3-DPG gebildet, die zunächst schnell in 2,3-DPG

umgewandelt werden. Die Menge des gebildeten 1,3-DPG wiederum hängt von der Konzentration des ADP ab.

Steigt die Konzentration an 2,3-DPG weiter an, so wird die Aktivität der 2,3-Mutase infolge der Hemmung durch das Reaktionsprodukt vermindert. Nach Einstellung eines Reaktionsgleichgewichtes konnte eine direkte Abhängigkeit der 2,3-DPG-Mutaseaktivität von der Höhe der ADP-Konzentration gezeigt werden (80). Die Maximalaktivität der 2,3-DPG-Mutase beträgt bei Substratsättigung 50 I.E./10¹¹ Erythrocyten (80).

Im Gegensatz dazu konnte die Maximalaktivität der 2,3-DPG-Phosphatase bei Substratsättigung nur mit 12 I.E./10¹¹ Erythrocyten bestimmt werden (80). Betrachtet man die 2,3-DPG-Phosphataseaktivität in Abhängigkeit von der 2,3-DPG-Konzentration, so liegt die 2,3-DPG-Konzentration nicht mehr im linearen Sättigungsbereich der 2,3-DPG-Phosphatase. Die Konzentration des 2,3-DPG kann also höhere Werte annehmen als die Sättigungskonzentration der Phosphatase von $6,0 \times 10^{-9}$ M es erlauben würde.

Die Höhe der 2,3-DPG-Konzentration wird durch das Gleichgewicht der Geschwindigkeiten der Umsetzung des 1,3-DPG durch 2,3-DPG-Mutase und der Hydrolyse des 2,3-DPG durch 2,3-DPG-Phosphatase bestimmt (4,80). Die niedrigste Maximalaktivität und Substrataffinität aller am 2,3-DPG-Cyclus beteiligten Enzyme besitzt die 2,3-DPG-Phosphatase. Aus diesem Grunde kann bei niedriger ADP-Konzentration und hoher Bildungsrate an 1,3-DPG die Konzentration von 2,3-DPG Werte erreichen, die über der Sättigungskonzentration der 2,3-DPG-Phosphatase liegen. In diesem Falle begrenzen die Enzymmengen die Hydrolyse des 2,3-DPG.

Die Konzentration des ADP ist entscheidend für die 2,3-DPG-Mutase und damit für den Anteil der Glykolyse, der über den 2,3-DPG-Cyclus läuft. Mit steigender ADP-Konzentration wird weniger 2,3-Diphosphoglycerat gebildet. Bei einer ADP-Konzentration von 2×10^{-3} M beträgt die 2,3-DPG-Bildung nur 30 % der Bildung ohne ADP-Zusatz (80).

Die Bedeutung des 2,3-Diphosphoglycerat-Cyclus

Die Bedeutung der hohen 2,3-DPG-Konzentration im reifen Erythrocyten ist noch nicht völlig abgeklärt.

Gerlach et al. (17,18) und Bartelett et al. (2) sehen in diesem Abbau nur einen anteilmäßig geringen Nebenweg der Glykolyse, während Rapoport et al.

(67, 68) und Prankerd et al. (62) dem 2,3-DPG-Cyclus einen bedeutungsvolleren Platz im Stoffwechselgeschehen des Erythrocyten zumessen.

Nach Benesch et al. (4) und Schröder et al. (80) kann das Zustandekommen der hohen 2,3-DPG-Konzentration heute nicht befriedigend geklärt werden. Mögliche Erklärungen liegen in der Speicherung energiereichen Phosphates im 2,3-DPG-Cyclus (4, 80). Diese Phosphatreserve könnte bei einem Abfall der ATP-Konzentration zur ATP-Synthese herangezogen werden. Eine weitere Möglichkeit bestünde in der erythrocytenspezifischen NADH-Hämoglobinreduktion (80). Das durch Spontanoxydation aus Hämoglobin entstandene Hämoglobin muß zur Aufrechterhaltung der Sauerstoffversorgungsfunktion der Erythrocyten laufend zu Hämoglobin reduziert werden. Diese Reduktion erfolgt mit Hilfe des NADH.

Die einzige NADH-liefernde Reaktion des Erythrocyten ist die Dehydrierung von Phosphoglycerinaldehyd an Phosphoglycerinaldehyddehydrokinase. Auf diesem Wege wird dem glykolytischen Abbau jedoch NADH entzogen, was zu einem Anstau des 1,3-DPG und damit zu einer Hemmung der NADH-Bildung führen würde. Durch die Umwandlung von 1,3-DPG in 2,3-DPG hat die rote Zelle jedoch die Möglichkeit, ungehindert NADH zu bilden und damit die Reduktion des Hämoglobins zu Hämoglobin sicherzustellen.

Weiterhin wirkt sich die erhöhte 3-PG-Konzentration (s. Abb. 1) günstig auf diese Ausweichmöglichkeit des 2,3-DPG-Cyclus aus. Nach Rapoport et al. (69) aktiviert 3-PG die 2,3-DPG-Mutase, während die 2,3-DPG-Phosphatase gehemmt wird. Da die Phosphatase eine geringe Durchsatzkapazität besitzt, kommt es zu einer hohen Konzentration an 2,3-DPG in den Erythrocyten.

Wird weniger Hämoglobin reduziert, kann das gespeicherte 2,3-DPG nach hydrolytischer Spaltung an der 2,3-DPG-Phosphatase wieder in den glykolytischen Abbau eingeschleust werden (80).

Der oben beschriebene Regulationsmechanismus ist energetisch jedoch uneffektiv. Nach Schröder et al. (80) wird die energiereiche Acylphosphatbindung des 1,3-DPG in die energieärmere Phosphatesterbindung des 2,3-DPG umgewandelt.

Die Konzentration des ADP ist die zentrale Größe. Deren Höhe entscheidet, ob der glykolytische Abbau über die 3-Phosphoglyceratkinase oder über den 2,3-DPG-Cyclus läuft.

Abb.Nr. I

Kinetik des 2,3 - Diphosphoglyceratumsatzes
(Schema nach Schröter, W., v. Heiden, H.)

GLUCOSE



PHOSPHOGLYCERIN-ALDEHYD $\rightleftharpoons$ DIHYDROXYACETONPHOSPHAT



1,3-DIPHOSPHOGLYCERAT $\xrightarrow{(1)}$ 2,3-DIPHOSPHOGLYCERAT



3-PHOSPHOGLYCERAT



2-PHOSPHOGLYCERAT



LACTAT

(1) 1,3 - DPG-Mutase

(2) 2,3 - DPG-Phosphatase

(3) Phosphoglyceratmutase

Solange der ATP-Gehalt der Zelle ausreicht, wird dem NADH-bildenden Reaktionsmechanismus durch Umwandlung von 1,3-DPG in 2,3-DPG der Vorzug gegeben. Fällt jedoch die ATP-Konzentration ab und steigt damit die ADP-Konzentration, so wird der 2,3-DPG-Cyclus gehemmt, und der glykolytische Abbau über die 3-Phosphoglyceratkinase aktiviert (80).

Benesch et al. (4) stellten in ihren Untersuchungen die Affinität des 2,3-DPG zum Hämoglobin heraus. Unter physiologischen Bedingungen (pH 7,3 und 0,1M NaCl) wird 2,3-DPG einzig an das desoxygenierte Hämoglobin gebunden. In der Affinität zum Hämoglobin konkurrieren also Sauerstoff und 2,3-DPG.

Je höher die Konzentration an 2,3-DPG ist, desto geringer wird der oxygenierte Anteil des Hämoglobin sein.

Auf die oben beschriebene Abhängigkeit zwischen den Adeninnukleotiden und dem 2,3-DPG-Cyclus projiziert, bedeutet es: je größer die Konzentration an ATP ist, desto kleiner ist die Affinität des Sauerstoffs zum Hämoglobin.

Der Sauerstoff wird vom 2,3-DPG aus dem Hämoglobinmolekül verdrängt. Fällt die Konzentration an ATP und steigt damit die Konzentration an ADP, so erhöht sich die Affinität des Sauerstoffs zum Hämoglobin, was gleichbedeutend mit einer besseren Sauerstoffversorgung ist (4).

Bekanntlich wird die O_2 -Bindungskapazität des Hämoglobins durch die Temperatur und das pH des Blutes beeinflusst: bei steigender Temperatur und fallendem pH kommt es zu einer Verschiebung der bekannten S-Form nach rechts (was einem geringerem O_2 -Bindungsvermögen gleichkommt), bei fallender Temperatur und steigendem pH verschiebt sich hingegen die O_2 -Dissoziationskurve nach links (was ein besseres O_2 -Bindungsvermögen bedeutet). Eine weitere Stellgröße ist das 2,3-DPG: durch eine Anreicherung des 2,3-DPG nimmt die Affinität des Hämoglobin zum Sauerstoff etwas ab, das bedeutet, daß trotz arterieller Hypoxämie im Gewebe, wie z.B. in großen Höhen oder bei chronisch cardial oder pulmonal bedingten Hypoxämiezuständen, der P_{O_2} im Gewebe relativ hoch bleibt.

Nach Lichtmann et al. (40,41) binden sich ATP und 2,3-DPG an das Hämoglobin und vermindern somit die Affinität des Hämoglobins für den Sauerstoff, d.h. sie beeinflussen die Stärke der Hämoglobin-Sauerstoff-Association über den physiologischen Bereich der Sauerstoffspannung.

Eine weitere wichtige Beziehung besteht zwischen der Konzentration des extracellulären Serumphosphates und der Glykolyserate des Erythrocyten.

Ein Ansteigen der Konzentration des extracellulären Phosphates bedingt ein Ansteigen der Konzentration des intracellulären Phosphates und damit eine Erhöhung der Glykolyserate.

Nach Lichtmann et al. (40,41) hängen sowohl die ATP-Bildung als auch der 2,3-DPG-Cyclus direkt von der Konzentration des intracellulär vorhandenen Phosphates ab.

So konnten die obigen Autoren nach langdauernden Glucoseinfusionen ein Abfallen der Konzentration des Serumphosphates von 3,4 mg% (Ausgangswert) auf 1 mg% feststellen. Die Glukoseverwertung in den Erythrocyten sank um 60 % ab. Die Konzentration des 2,3-DPG fiel auf 45 % und die des ATP auf 52 % der Konzentration vor Beginn der parenteralen Zufuhr.

Die Autoren konnten somit die direkte Beziehung zwischen der Konzentration des anorganischen Serumphosphates und der Glykolyserate nachweisen.

Der Pentosephosphatcyclus und die Glycolyse des Erythrocyten

Außer der über den 2,3-DPG-Cyclus verlaufenden Glykolyse besitzen die Erythrocyten noch den Pentosephosphatcyclus zur Energiegewinnung (33,54). Die Glykolyse liefert 90 % der Energie in Form von ATP, um die Stoffwechselvorgänge des Erythrocyten aufrecht zu erhalten (64), während 10 bis 20 % der Glucose oxydativ über den Pentosephosphatcyclus abgebaut wird (54). Anderen Autoren zu Folge werden jedoch nur 7 % der Glucose über den Pentosephosphatcyclus abgebaut (33).

Der glykolytische Abbau liefert pro Mol Glucose 2 Mol ATP. Dies ist eine entscheidende Reaktion, da die Adennukleotide als die Schlüsselsubstanzen des Erythrocytenstoffwechsels angesehen werden müssen.

Der Erythrocytenstoffwechsel und seine Abhängigkeit von extracellulären Faktoren

I Die Beziehungen der Adeninnucleotide zur Sauerstoffbindungskapazität:

Die Bedeutung der Adeninnucleotide für den Erythrocytenstoffwechsel ist unbestritten. Das Nucleotid ATP besitzt das größte Gruppenübertragungspotential, während AMP und ADP durch die Abspaltungen des Ortho- und Pyro-Phosphatrestes eine geringere Übertragungsenergie besitzen. Entscheidend sind die Beziehungen zwischen den Adeninnucleotiden und dem 2,3-DPG sowie der Sauerstoffbindungskapazität der Erythrocyten.

Verbunden mit der Hypophosphatämie und dem Rückgang der Konzentration von ATP und 2,3-DPG ist ein starkes Anwachsen der Affinität des Sauerstoffes gegenüber dem Hämoglobin (4,40).

Die Oxydation des Hämoglobins wird also beeinflusst durch die Konzentration des anorganischen Phosphates und durch dessen Änderung bedingt ebenfalls durch die Konzentration von ATP und 2,3-DPG.

II Die Beziehung des anorganischen Phosphates zum Erythrocytenstoffwechsel

Entscheidenden Einfluß auf die Glycolyse des Erythrocyten und damit auf die Konzentration der Adeninnucleotide besitzt das extracelluläre anorganische Phosphat (Pi) (32,34,41,51,71,74,80,86,90). Seine Konzentration im Extracellulärraum wird außerordentlich stark von der Stoffwechselleistung der Leber beeinflusst. Mäenpää und Mitarbeiter (48) zeigten in ihren Untersuchungen an Rattenlebern einen signifikanten Abfall der Konzentration des anorganischen Phosphates nach einer Fructosebelastung.

Für das Stoffwechselgeschehen der Erythrocyten selbst ist jedoch nur die Konzentration von anorganischem Phosphat entscheidend, die intracellulär zur Verfügung steht (31). Der Normalwert des anorganischen Phosphates im Extrakt ungewaschener Erythrocyten beläuft sich nach Jahrmärker (32) auf 0,57 Micro MP/ml, der normale Phosphatumsatz beträgt 3 bis 4 Micro MP/ml Ery/Std. Eine Erhöhung der normalen Phosphatkonzentration bedingt ein sofortiges Ansteigen des Phosphatumsatzes und damit eine Glycolysesteigerung. Diese wird schon wirksam bei einer Erhöhung des Phosphatgehaltes im Medium von 1,6 bis 4,0 Micro MP/ml (32). Bei einer höheren

Phosphatkonzentration steigt die Wirkung entsprechend an, im phosphatar-men Medium dagegen ist die Glycolyse entsprechend gehemmt (32).

III Die Phosphatpermeierung und der Erythrocytenstoffwechsel

Der Mechanismus des Phosphateintrittes ist noch nicht in allen Punkten geklärt und erforscht. Nach Vestergaard-Bogind 1963 (87) durchdringen die Phosphationen die menschlichen Erythrocytenmembranen mittels eines Mechanismus, der vom energetischen Standpunkt aus passiv ist. Die Permeierung erfolgt entweder durch einfache Difussion oder durch einen Carrier-Mechanismus. Die Natur dieses Carriers ist noch nicht erforscht. Im Einklang mit diesen Forschungsergebnissen stehen Arbeiten von Hahn et al. 1941 (21), von Mueller et al. 1951 (53) und von Dunker et al. 1953 (13). Das Schema der Phosphataufnahme nach Vestergaard-Bogind (87) setzt einen ADP-Pool voraus, der zur ATP Synthese benötigt wird. Der Carrier übergibt das anorganische Phosphat, das mit Hilfe des energiereichen ATP synthetisiert wird. Erhärtet wird diese Theorie durch die Arbeiten von Pranker et al. 1954 (63) und Gerlach et al. 1958 (17). Diese Autoren konnten ebenfalls einen hohen ADP-Spiegel nachweisen. Im Gegensatz dazu konnten Rohdewald et al. 1957 (47) keinerlei ADP intracellulär nachweisen.

Die Theorie von Pranker et al. 1954 (63) sieht eine Permeierung des Phosphats durch die Erythrocytenzellmembran mit Hilfe des 1,3-Diphosphoglycerates vor. Guotley et al. 1950 (19) machen den Phosphattransport in den Erythrocyten von seinen Stoffwechselleistungen, d.h. von seiner Glykolyse abhängig. Zipursky et al. 1961 (93) widersprachen diesen Anschauungen und versuchen in ihren Arbeiten die Unabhängigkeit der Phosphatdurchgängigkeit von der Glykolyserate zu zeigen. Schauer et al. 1961 (78) sprechen von einer Phosphatdiffusion, die mit Hilfe eines Transport-Metaboliten erfolgen soll. Das Phosphat wird an einen Membran-Phosphat-Acceptor gebunden (MPA), der durch die Zellwand dringt, um anschließend das Phosphat wieder abzugeben. Schauer und Mitarbeiter (78) prägten den Begriff des "transphosphorylierenden Phosphataustausches".

Jahrmärker 1963 (31) konnte bei erhöhten Zufuhrdaten anorganischer Phosphate zeigen, daß es anfangs nicht zu einem Ausgleich der Phosphatkonzentration zwischen extra- und intracellulärem Raum kommt. Das aufgenommene Phosphat nimmt sogleich an der vermehrten Substratphosphorylierung teil und geht dann in eine organische Bindung über.

PH und Temperatur in Beziehung zur Phosphatpermeierung und Glykolyserate des Erythrocyten

Neben der Konzentration des anorganischen Phosphates gehen als entscheidende Faktoren der Glykolyse der pH und die Temperatur in die Überlegungen ein. Die Menge des anorganischen Phosphates regelt den Glucoseabbau des Erythrocyten, während das pH und die Temperatur die geschwindigkeitsbestimmenden Faktoren sind. Rammel et al. 1958 (75) bestimmten ein pH-abhängiges Maximum zwischen pH 6,4 und pH 6,6. Die pH-Abhängigkeit ist so groß, daß eine Verschiebung von pH 8,0 auf pH 7,0 eine Verdreifachung der Phosphataufnahme nach sich zieht. Am Kaninchen konnten die Autoren (75) im Bereich des maximalen Phosphataustausches kein Lactat mehr nachweisen. Jahrmärker 1963 (31) zeigte in seinen Versuchen am menschlichen Erythrocyten Diskrepanzen auf zwischen der Zunahme des Phosphatumsatzes und der Erhöhung der Zufuhrate anorganischen Phosphates. Der Umbau der anorganischen Substanz in eine organische Bindung erfolgte nicht mit derselben Geschwindigkeit, in der die Konzentration des zugefügten anorg. Phosphates wuchs.

Minahami et al. 1965 (51) und Chapman et al. 1962 (9) zeigten in ihren Untersuchungen, daß bei pH 8,0 eine maximale Glykolyserate besteht. Es kommt sowohl zu einer Erhöhung der Lactatbildung von 8 $\mu\text{M}/\text{ml Ery.}/\text{Std.}$ auf 15 $\mu\text{M}/\text{ml Ery.}/\text{Std.}$ als auch zu einem Konzentrationsanstieg des Fructosediphosphates (FDP) von 1250 $\mu\text{M}/\text{ml Ery}$ auf 2100 $\mu\text{M}/\text{ml Ery}$ und des 3-Phosphoglycerates (3-PGA) von 25 $\mu\text{M}/\text{ml Ery}$ auf 100 $\mu\text{M}/\text{ml Ery}$. Das anorganische Phosphat im Medium steigt im gleichen Zeitraum von 0 mM Pi bei einer Lactatbildung von 8 $\mu\text{M}/\text{ml Ery}/\text{Std.}$ auf 45 mM Pi.

Beim physiologischen pH von 7,4 bleibt im Gegensatz dazu die Glucose-6-Phosphatkonzentration (G-6-P) konstant, während die anderen Größen (Lactat, FDP, 3-PGA) nach einem kurzen raschen Anstieg eine Sättigung erreichen (9). Die Sättigung wird bei einer Konzentration des Pi im Medium von 25 - 30 mM/ml Ery erreicht. Fällt der pH auf 7,0 ab, so ist keine wesentliche Erhöhung der Lactatproduktion festzustellen. Abweichungen der Konzentration von FDP und 3-GPA konnten im Gegensatz zur Konzentration von G-6-P nicht gemessen werden (9). Sie stieg von 55 $\mu\text{M}/\text{ml Ery}$ auf eine Konzentration von 125 $\mu\text{M}/\text{ml Ery}$ an, während das anorg. Phosphat im Medium im selben Zeitraum eine Steigerung von 0 mM/ml Ery auf 50 mM/ml Ery zeigte.

Aus diesen Werten wird ersichtlich, daß bei pH 8,0 die größte glykolytische Aktivität herrscht. Entscheidend ist hier bei der Erhöhung der Lactatbildung, das Absinken des Glucos-6-Phosphat-Niveaus und der Fructose-6-Phosphat-konzentration. Woraus wiederum eine Aktivitätssteigerung der Phosphofruktokinase resultiert, die durch die veränderten Konzentrationen des P_i bedingt ist. Diese Überlegungen und Meßwerte stehen in Übereinstimmung mit den Publikationen von Passonneau et al. 1971 (57). In ihren Arbeiten zeigen sie die Auswirkungen des anorg. Phosphates auf die ATP Konzentration. Die ansteigende Konzentration des P_i hebt die hemmende Wirkung des ATP auf die Phosphofruktokinase auf. Beim physiologischen pH von 7,4 scheinen sich die Aktivitäten der Enzyme Hexokinase und Phosphofruktokinase die Waage zu halten (9,57). FDP und 3-PGA steigen parallel mit der Lactatbildung an. Die Glukose-6-Phosphatkonzentration bleibt jedoch konstant wie auch die Beobachtungen von Rose et al. 1964 (74) zeigten. Fällt der pH Wert auf 7,0 ab, so zeigt die Lactatbildung keine wesentliche Änderung während der G-6-P-Spiegel starkt erhöht ist. Die Hexokinaseaktivität ist durch P_i stark erhöht. Diese Ergebnisse von Rose et al. (74) konnten die Untersuchungen von Tsuboi et al. 1965 (86) bestätigen. Außer der beschleunigenden oder hemmenden Wirkung des anorg. Phosphates weisen Tsuboi et al. (86) noch auf die begrenzenden Faktoren der Triose-Phosphatbildung und des ADP auf die Lactatbildung hin. Hervorgehoben wurde die Ery-Phosphofruktokinase, durch die das anorg. Phosphat in der Hauptsache in den Ery-Stoffwechsel eingreifen kann. Nach Chapman et al. 1962 (9) und Rapoport et al. 1961 (67) dagegen ist die Ery-Hexokinase das entscheidende Enzym der Glykolyse. Die Temperatur wirkt nach Jahrmärker 1963 (31) ebenfalls geschwindigkeitsbestimmend auf die Glykolyse ein. Entscheidend ist ihre Auswirkung auf die Triose-Dehydrogenase (TPD). Fructose-1,6-Diphosphat (FDP) Dihydroxyacetonphosphat (DAP) zeigen eine deutliche Temperaturabhängigkeit. Jahrmärker (31) konnte bei stark abgekühltem, heparinisiertem Blut einen Anstieg der Konzentration von ADP und DAP messen. Deren Konzentrationen fallen bei einer Inkubation (37°C und O_2 -5 % CO_2) von 0,55 bzw. 1,06 $\mu\text{M/ml}$ Ery auf 0,01 $\mu\text{M/ml}$ Ery nach 4 Stunden ab. Blum et al. 1962 (5) bestätigen diese Untersuchungen.

Die Phosphofruktokinase und ihre Beziehungen zum Erythrocytenstoffwechsel

Wie schon aus dem Kapitel über die Wirkungen des pH auf die Glykolyse ersichtlich war, ist die Phosphofruktokinase (PFK) eines der entscheidenden Enzyme der Erythrocyten-Glykolyse. Tsoboi et al. 1965 (86) zeigten in ihren Arbeiten eine deutliche Abhängigkeit der PFK von den Konzentrationen des: FDP, Pi, ADP, F-6-P, AMP, cycl. AMP (im menschlichen Erythrocyten nicht vorhanden). Die angegebenen Substanzen beschleunigen die PFK-Reaktion in der Reihenfolge ihrer Stärke. ATP dagegen übt eine hemmende Wirkung auf die Phosphofruktokinase aus (57).

Die Aktivierung der Glykolyse erfolgt im Sinne des Pasteur-Effektes. Passonneau et al. 1961 (57) und Lowry et al. 1964 (45) zeigten in ihren Untersuchungen über den Pasteur-Effekt die entscheidende Rolle der Phosphofruktokinase in Verbindung mit den oben genannten Substanzen. Ihre Überlegungen stehen im Einklang mit den Ergebnissen von Rose et al. 1966 (73). Die Autoren hoben in ihren Ausführungen speziell die Wirkung des intrazellulären anorganischen Phosphates auf den Erythrocyten-Stoffwechsel hervor. Sie infundierten intrazellulär Pi in reife menschliche Erythrocyten und untersuchten u.a. den Glucoseverbrauch, die Lactatbildung und die Konzentration von ADP und ATP. Die Messungen erfolgten nach 30, 60 und 120 Minuten vom Infusionsbeginn an gerechnet. Wurden 1,5 yM intrazellulär Pi/ml Ery hinzugefügt, so stiegen der Glucoseverbrauch von 0,35 mM/ml Ery (= 0 Min.) auf 1,42 mM/ml Ery (120 Min.) und die Lactatbildung von 0,63 mM/ml Ery (30 Min.) auf 2,65 mM/ml Ery (120 Min.). Die Konzentration von ADP und ATP änderten sich jedoch in diesem Zeitraum nicht, die ATP Konzentration betrug 1,100 mM/ml Ery und die ADP Konzentration belief sich auf 0,160 mM/ml Ery. Wurden die Phosphatkonzentrationen erhöht, so stiegen die Werte des Glucoseverbrauchs und der Lactatbildung an, die Konzentrationen von ATP und ADP sanken jedoch ab, blieben dann aber während der Messungen konstant. Erst bei einer Überdosierung des intrazellulären anorganischen Phosphates (16 mM Pi/ml Ery) fielen die Werte aller oben beschriebenen Konzentrationen ab, die ATP- und ADP-Konzentrationen blieben auch hier praktisch konstant.

Rizzo et al. 1966 (71) bestätigten ebenfalls die führende Rolle der Phosphofruktokinase im Stoffwechselgeschehen des Erythrocyten bei ihren Untersu-

chungen am menschlichen Vollblut. Sie hoben nochmals die Auswirkungen des anorganischen Phosphates, der Konzentrationen der Adeninnucleotide und des pH auf die PFK Reaktion hervor. Nach ihren Vorstellungen hat eine direkte Stimulierung des Enzyms stattgefunden. Bei verändertem P_i erfolgte eine Veränderung der PFK Aktivität, während die G-6-P-Konzentration konstant blieb. Die Autoren wiesen in ihren Versuchen eine konstante pH Abweichung nach. Der pH stieg von pH 7,35 auf pH 7,42 an. In diesem alkalischen Medium konnte eine deutliche Steigerung der PFK-Aktivität festgestellt werden. Ihre Aktivität war umgekehrt proportional zur ATP Konzentration und direkt proportional zu den Konzentrationen von AMP, 3,5-AMP oder ADP. Anorganisches Phosphat dagegen stimuliert nur im sauren Medium.

Die aktivierende Wirkung des P_i auf die PFK Reaktion blieb ohne Auswirkungen auf das Verhalten der Konzentrationen der Adeninnucleotide zur PFK, die die Adeninnucleotide nur im alkalischen Medium stimulieren. Die Konstanz der ADP-Konzentration während des Versuches von Rizzo et al. (71) und Rose et al. (73) ist wahrscheinlich auf die fehlende Zufuhr von Fructose oder Glucose während des Versuches zurückzuführen; außerdem bestand in beiden Fällen ein Überschuß an P_i . Die Infusion mit einem dieser Zucker ohne eine weitere Zufuhr von P_i zieht - wie schon gezeigt - eine Änderung der Adeninnucleotidkonzentration nach sich. In diesen beiden Versuchen wurden jedoch die Auswirkungen von P_i , ATP, ADP und AMP auf die Reaktion der PFK untersucht. Da das anorganische Phosphat und die Adeninnucleotide nur bei verschiedenem pH stimulierend auf die PFK Reaktion wirken, ist auf diese Weise die Konstanz der Adeninnucleotidkonzentrationen während der P_i -Stimulation der PFK zu erklären.

Stieg die Konzentration des ADP von 0,1 mM/l Blut auf 0,6 mM/l Blut, so stieg die Phosphofruktokinase-Aktivität von 4 μ M/ml Ery/Std. auf 12 μ M/ml Ery/Std. Erfuhr die Konzentration des AMP dieselbe Erhöhung, so veränderte sich die PFK Aktivität von 8 μ M/ml Ery/Std. auf 16 μ M/ml Ery/Std. (71).

Die Adenyl-Kinase-Reaktion in Beziehung zum Erythrocyten-Stoffwechsel

Nach Lichtmann et al. 1969 (40) begrenzt die erniedrigte ATP-Konzentration die Umwandlung von AMP zu ADP durch die Adenyl-Kinase-Reaktion. Als Folgereaktion kommt es zu einem irreversiblen Verlust von Adenin durch die beschleunigte Deamination von AMP mittels der AMP-Deaminase. Eine weitere Beschleunigung bedingt noch die verminderte Konzentration des anorganischen Phosphates. Die Adenyl-Deaminase-Reaktion ist jedoch zeitlich eng begrenzt. Es erfolgt eine Gegenregulation, die ein weiteres Absinken der Adeninnucleotidkonzentration verhindert, was durch die Deaminierung des AMP erfolgt wäre.

Zwischen Stoffwechsel des Erythrocyten und seinem Adeninnucleotidgehalt besteht eine direkte Beziehung. Tsuboi et al. 1965 (84) und Tsuboi et al. 1966 (85) zeigten dies in ihren Versuchen an intakten menschlichen Erythrocyten. Ihre Messungen fanden bei dem optimalen pH von 8,0 statt. Die Glucoseverwertung des Erythrocyten betrug in diesem Falle 9,9 mM/Std./g Hb (beim pH $\times 7,2$ betrug sie nur 3,1 yM/Std./g Hb). Die Autoren wiesen an gealterten¹⁾ Zellen nach, daß bei Zugabe von je 5 yM/ml Ery ADP oder AMP eine Steigerung der Glykolyserate erfolgte, die zwischen 1,9 bis 2,3 mM Glucoseverbrauch/Std./g Hb lag. (Der pH betrug pH $\times 7,5$ und die Erythrocyten waren 33 Tage kältengelagert in einem sauren Citrat-Dextrose-Medium).

Der reife Erythrocyt ist zur Gewinnung der energiereichen Phosphate auf den Pentosephosphatecyclus und das Embden-Meyerhof-Schema angewiesen (85). Er ist nicht in der Lage, AMP aus IMP zu bilden. Lowy et al. 1962 (44) machen das Fehlen von GTP im menschlichen Erythrocyten für die Unfähigkeit verantwortlich, AMP aus IMP zu bilden. Wenn überhaupt, so exi-

1) Im gealterten Erythrocyten tritt ein deutlicher Verlust der Membranveränderungsfähigkeit ein. Die Glucosedehydrogenase und das Glycerinaldehyd-3-dehydrogenase (PGADH oder GAPDH) fallen erheblich. Der Abfall der Adeninnucleotide ist die Folge davon. Besonders die Konzentration des ATP fällt stark ab. Innerhalb von 24 Stunden (ohne Kältelagerung) ist der allgemeine Zerfall reversibel (42,43,56,79).

stiert einzig eine quantitative geringe direkte Phosphorylierung von Adenin zu AMP. Adenosin wird im menschlichen Körper jedoch schnell zu Inosin desaminiert. ADP wird über den Pentosephosphatcyclus aus Ribos-5-Phosphat gebildet. Der Zucker wird mit anorganischem Phosphat phosphoryliert, ohne dabei ATP zu verbrauchen. (An dieser Stelle soll darauf hingewiesen werden, daß außer den bekannten limitierenden Größen wie pH und P_i auch noch die Ionen K^+ und Na^+ und damit verbunden die Größe des aktiven Transportes deutliche Auswirkungen auf den Stoffwechsel des Erythrocyten zeigen (89,90).

Die Wirkung der Glucosekonzentration auf den Erythrocyten-Stoffwechsel

Ein weiteres Moment der Beeinflussung der Erythrocytenglykolyse ist die Konzentration der Blut-Glucose. Nach der Arbeit von Pletscher et al. 1951 (60) fällt der Blut-Glucose-Spiegel nach der intravenösen Zufuhr von Fructose schnell ab. 10 Minuten nach Infusionsbeginn sinkt der Glucose-Spiegel um durchschnittlich 20 mg % ab, und die Brenztraubensäurebildung steigt an. Durch die schnelle Abbaugeschwindigkeit der Fructose bei höheren Infusionsraten (26,94) wird der normale homeostatische Regulationsmechanismus für Glucose aktiviert.

Zöllner et al. (95) hingegen konnten zeigen, daß bei mehrstündigen Fructoseinfusionen selbst mit hohen Zufuhraten (1,5 g/kg/Std.) nur ein durchschnittlicher Abfall des Glucosespiegels um 7 mg % nachgewiesen wurde.

Nach Patzschke et al. 1955 (58) diffundiert die Glucose in die Leberzelle und dient damit der Energiegewinnung. Hierdurch sinkt aber das Pi ab, die Folge davon ist die verminderte Glykogenphosphorylierung, d.h. die Konzentration der Blut-Glucose sinkt ebenfalls ab. Hinzu kommt noch die Wirkung des vorhandenen ATP, das einen weiteren Glykogenaufbau und eine damit verbundene Senkung des Blut-Glucose-Spiegels bewirkt. Die Konzentration der Blut-Glucose wird also sowohl energetisch (ATP) als auch chemisch (Phosphatmangel) beeinflusst.

In der Literatur wurden während langdauernder Fructose-Infusionen klin. Nebenerscheinungen beschrieben. Abdominelle Beschwerden bemerkten Corvilain 1961 (11), Landau 1971 (38) und Luke 1964 (46), Schmerzen hinter dem Sternum wurden von Elliot 1964 (14), ein Anstieg von Puls und Atemfrequenz sowie Lebervergrößerung sind von Kaye 1958 (35) in ihren Berichten veröffentlicht worden. Diese Beobachtungen können wir nur für zwei von 21 Versuchspersonen bestätigen.

Im ersten Fall erlitt der Proband während des Wasserlassens einen Kollaps, für einige Zeit wurden noch Übelkeit und Schwindel festgestellt.

Im zweiten Fall besteht eine Ähnlichkeit mit den Versuchen von Corvilain 1961 (11), unser Proband gab Beschwerden während der ersten zehn Minuten der Infusion an. Sie äußerten sich in Übelkeit, Brechreiz und Mißempfindungen im Epigastrium, die als Druckschmerz empfunden wurden. Corvilain 1961 (11) lokalisierte die Schmerzen ebenfalls im Epigastrium, die Beschwer-

den strahlten aber auch in die Lumbal- und Cervicalregionen aus. Die von Corvilain und in unseren Versuchen gewählten Infusionsraten stimmen recht gut überein. Im ersten Fall infundierten wir - unter Berücksichtigung des Körpergewichtes - 102 g Fructose/Std., im zweiten Fall 108 g Fructose/Std., die Infusionsdauer betrug vier Stunden.

Elliot 1964 (14) schildert in seinen Versuchen mit Fructoseinfusionen außer den oben beschriebenen abdominellen Beschwerden auch noch Schmerzen im Brustbereich. Sie treten sofort nach Infusionsbeginn auf und werden hinter dem Sternum lokalisiert, es können jedoch keinerlei EKG-Veränderungen beobachtet werden. Die Schmerzen scheinen also nicht stenocardischer Natur zu sein. Eine Erklärung läge vielleicht in der bedeutend höheren Infusionsrate von Elliott (0,5 g Fructose/kg Körpergewicht innerhalb von 5 Minuten), die wir nicht annähernd erreichen (0,125 g Fructose/kg Körpergewicht/Std., bezogen auf den Zeitraum von 5 Minuten).

Kaye 1958 (35) beschreibt während seiner Versuche mit Fructoseinfusionen Puls- und Atemfrequenzerhöhungen sowie eine deutliche Lebervergrößerung. Da seine Beobachtungen an Kindern erfolgen, können wir hierzu keine Stellung nehmen. Interessant scheint die Angabe von Kaye zu sein, daß die von ihm beschriebenen Effekte Dosis-abhängig sind. Liegt die Infusionsrate unter 2,0 Fructose/kg Körpergewicht/Std., so werden die Beschwerden nicht beobachtet.

METHODIK

An 20 stoffwechselgesunden, normalgewichtigen, männlichen Studenten im Alter von 20 bis 32 Jahren legten wir Infusionen einer 10 % hypertonen Fructoselösung an.

Diätvorschriften erhoben wir keine, einzig 10 bis 12 Stunden vor Beginn der Infusion sollte gefastet werden. Die Probanden wurden gebeten, ca. 1 Std. vor Beginn einige Gläser Wasser zu trinken, um die Diurese zu forcieren. Da wir dies nicht in allen Fällen überprüfen konnten, tranken die Versuchspersonen kurz vor Beginn der Infusion nochmals 200 ml Wasser.

Die Infusion wurde immer an der liegenden Person vorgenommen. Um eine konstante Zufuhrtrate zu gewährleisten, benutzten wir eine 2-Kolben-Pumpe der Fa. Harvard App. Co. (Dover Mass. USA) zur Infusion. Die Pumpe wurde vor dem jeweiligen Versuch geeicht. Die Förderleistung berechneten wir für jede Versuchsperson einzeln.

Wir infundierten stets über einen Zeitraum von 4 Std., zwei Versuche jedoch hatten eine Laufzeit von 4,5 Std. Zur Bestimmung von ADP und AMP wurde Venenblut am Contralateralen Arm mittels einer heparinisierten Braunüle abgenommen. Folgender Turnus wurde beibehalten: vor Infusionsbeginn nahmen wir einen Nüchternwert ab, nach 5 und 15 minütiger Infusionszeit folgten die beiden nächsten Blutentnahmen. Die weiteren wurden im Rhythmus von jeweils 30 Minuten abgenommen. Das letzte Blut entnahmen wir 30 Min. nach Absetzen der Infusion, das heißt in der 270. Min. vom Beginn der Infusion an gerechnet.

Die Infusionen wurden in folgenden Zufuhrraten gegliedert_

A) 1,5 gr. Fructose/Kgw der Versuchspersonen in kg/Std.

Diese Konz. infundierten wir 10 Personen.

B) 1,0 gr. Fructose/Kgw der Versuchspersonen in kg/Std.

Diese Konz. infundierten wir 6 Personen.

C) 0,5 gr. Fructose/Kgw der Versuchspersonen in kg/Std.

Diese Konz. infundierten wir 4 Personen.

Aus allen Blutproben wurde Adenosin-5'-Diphosphat und Adenosin-5'-Monophosphat bestimmt. Des weiteren untersuchten wir als Leberkontrollwerte das Gesamtbilirubin, die Transaminasen (SGOT und SGPT) und die alkal.

Phosphatase. Die Diurese wurde quantitativ festgehalten und der pH des Harnes bestimmt.

Die abgenommenen Blutproben wurden sofort mit 10 % Perchlorsäure 1,0 N enteiweißt, 10 Minuten lang bei ca. 1000 U/Min. zentrifugiert, und anschließend wurde der Überstand sofort vom Niederschlag abgegossen. Die Probe wurde nun 4 bis 5 Std. bis zur Auswertung bei 4⁰ Celsius gelagert.

Bestimmungsmethoden:

Die Konzentration von ADP und AMP wurden gemeinsam nach der Methode von Adam H. in H.U. Bergmeyer (Methode der enzymatischen Analyse, Verlag Chemie, Weinheim, Band II, Seite 2051, 2. Auflage 1970) bestimmt.

a) Reagenzien:

Folgende Reagenzien wurden zur Bestimmung der Konzentrationen von AMP und ADP benutzt:

- Lsg 1: 0,5 M Triäthanolamin-HCl; 2,0 M K₂CO₃
- Lsg 2: 10 mM Phosphoenolpyruvat; 1.3 M KCl; 0,4 M MgSO₄
- Lsg 3: 2,5 mM NADH
- Suspens. 4: 1 mg LDH/ml
- Susp. 5: 1 mg PK/ml
- Susp. 6: 2 mg MK/ml

b) Bestimmungsansatz:

Die Extinktionen wurden bei einer Wellenlänge von 366 nm am Eppendorf Photometer gemessen. Wir benutzten Glasküvetten mit einer Schichtdicke von 1 cm, die Temp. betrug zwischen 20 und 25⁰ Cels., die Messungen erfolgten gegen Luft.

c) Ausführung:

Mittels der oben angegebenen Methode bestimmten wir die Konz. von ADP und AMP im Vollblut.

Die schon oben beschriebene Enteiweißung beinhaltete folgende Volumina:

Perchlorsäure (ca. 1,0 N, eiskalt)	5,0 ml
Blut	5,0 ml

Danach pipettierte man 5,0 ml des Überstandes und 1,0 ml der Lsg. 1 in ein Reagenzglas, mischt die beiden Lsg. gut und läßt sie anschließend 10 Minuten lang ruhig im Eisbad stehen. Nach dieser Zeitspanne wird die Lsg. filtriert, um dann im Wasserbad auf 25° Cels. erwärmt zu werden. Nun erfolgt die photom. Messung der Extinktionen, der Bestimmungsansatz wurde oben beschrieben. Folgende Volumina werden in eine Glasküvette pipettiert:

Filtrat	2,00 ml
Lsg. 2	0,20 ml
Lsg. 3	0,20 ml
Suspension 4	0,02 ml

Nachdem gemischt und die 5 minütige Reaktionszeit abgewartet wurde, wird nun die Extinktion E 1 gemessen. Zur Messung der Extinktion E 2 gibt man zu der obigen Lsg. die

Suspension 5	0,02 ml
--------------	---------

hinzu, mischt wieder gut und liest nach 5 Minuten die Extinktion E 2 ab.

Zur Bestimmung der Ext. E 3 wird von der

Suspension 6	0,02 ml
--------------	---------

in dieselbe Glasküvette pipettiert, nach Mischen und 5 min. Wartezeit wird die Ext. E 3 abgelesen.

d) Berechnung:

Die Konzentration von ADP und AMP im Erythrocyten werden wie folgt berechnet:

$$1) \text{ ADP: } c = 35,0 \times (E 1 - E 2) \quad 366 \text{ nm} \quad (\text{mg}/100 \text{ ml})$$

$$2) \text{ AMP: } c = 14,3 \times (E 2 - E 3) \quad 366 \text{ nm} \quad (\text{mg}/100 \text{ ml})$$

Die Konzentration des Gesamtbilirubins, der Transaminasen im Serum, der alkalischen Phosphatase wurden im Autoanalyser des Zentrallabors ermittelt.

Bestimmung des pH und der Diurese

Die Diurese erfolgte nach den Angaben der Probanden. Die erste fand im Durchschnitt nach 75 Minuten statt, die weiteren erfolgten im Abstand von 30 Minuten. Die Diuresemenge wurde im Meßzylinder bestimmt.

Der pH im Urin wurde mit einem Indikatorpapierstreifen der Fa. Merck/Darmstadt gemessen.

Meßergebnisse

Die hier genannten Meßwerte sind als die errechneten Mittelwerte der angegebenen Versuchsanzahl zu verstehen.

D) Adenosin 5'-Diphosphat (mg/100 ml):

Tabelle-Nr. 1,2

1) 10 Versuchspersonen, Infusionsrate: 1,5 g/kg Kgw/Std. Fructose
Dauer: 4 Stunden.

Der Nüchternwert dieser Versuchsreihe lag bei $5,15 \pm 0,704$ mg%. Nach einer 5 minütigen Infusionsdauer sank die Blut-ADP-Konzentration auf den Wert $5,07 \pm 0,768$ mg% ab und erreichte nach 45 Min. den tiefsten Wert. Die Konzentration betrug jetzt $3,98 \pm 0,840$ mg%. Die Irrtumswahrscheinlichkeit (P) lag bei $P = 0,0005$.

Während der nächsten 90 Min. der Infusion stieg die ADP Konz. wieder an, um über die Werte $4,50 \pm 0,633$ mg% und $4,68 \pm 0,593$ mg% (105 Min.) die Konzentration $4,74 \pm 0,578$ mg% in der 135. Min. zu erreichen. Der letzte Wert stellt auch zugleich das Maximum dieser Versuchsreihe dar. Im Laufe der nächsten 60 Min. sank die Konz. über $4,53 \pm 0,833$ mg% (165. Min.) auf $4,55 \pm 0,866$ mg% während der 195. Minute ab.

Nach weiteren 30 Minuten Infusionszeit stieg die Konzentration auf $4,59 \pm 0,538$ mg% in der 225. Min. an.

Der letzte Wert, 30 Min. nach Ende der Infusion, zeigte keinen wesentlichen Unterschied zum vorausgehenden (225. Min.); lag jedoch mit $4,56 \pm 0,696$ mg% noch unter dem durchschnittlichen Nüchterwert von $5,15 \pm 0,704$ mg%.

Bei zwei Versuchen dehnten wir die Infusionsdauer auf 4,5 Std. aus. Die Charakteristika im Verlauf der ADP-Konzentration blieben auch hier dieselben. Der Wert der ADP-Konzentration, der 30 Min. nach Infusionsende (300. Min.) bestimmt wurde, lag auch hier unter dem Nüchterwert, wobei die Differenz noch größer als nach den 4-stündigen Infusionen war.

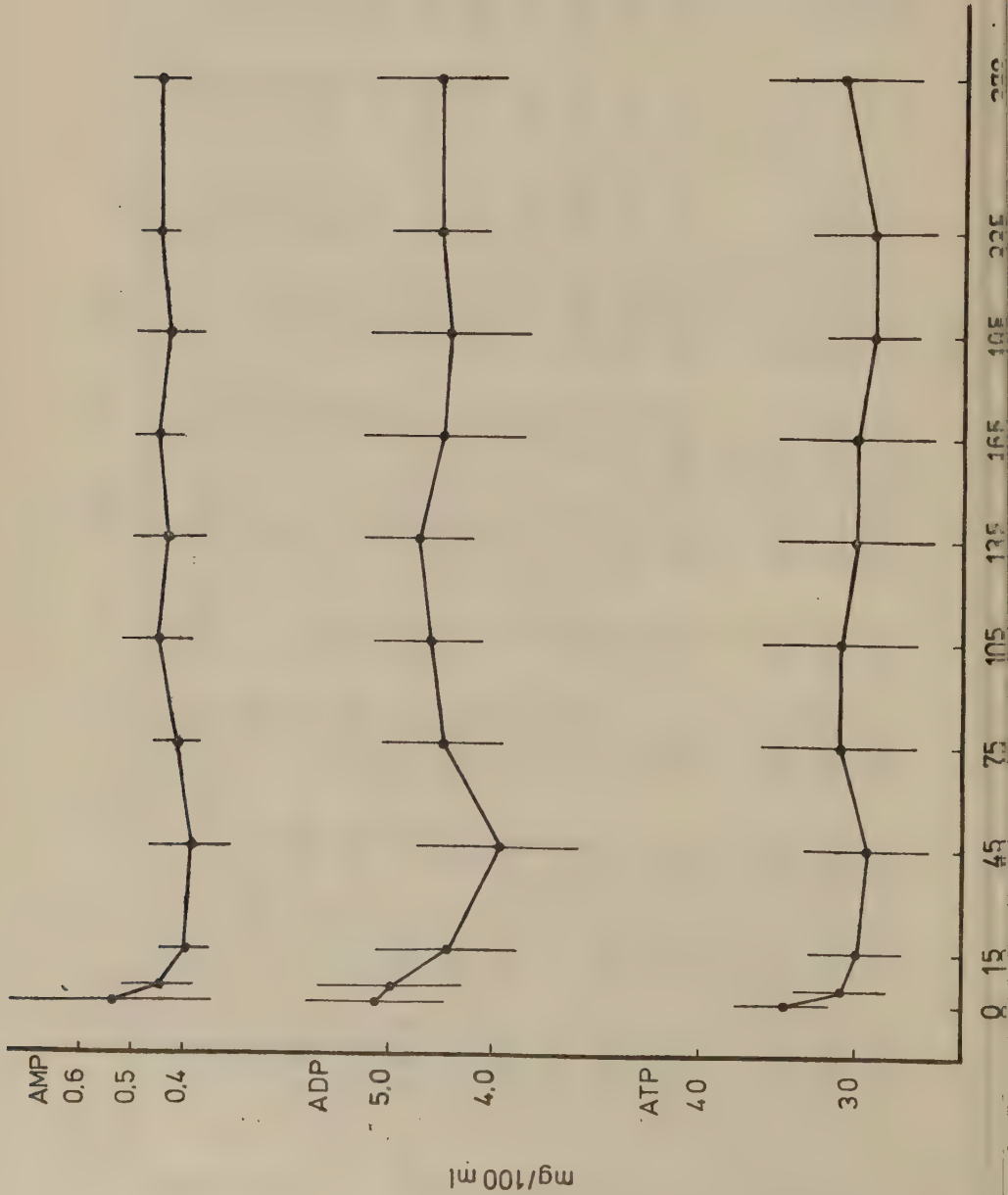
Im einzelnen lauteten die ADP-Endkonzentrationen (300. Min.) der beiden 4,5 stündigen Infusionen:

3,77 mg% bei einem Nüchternwert von 4,53 mg%
und 4,15 mg% bei einem Nüchternwert von 5,05 mg%.

Zeit (min)	0	5	15	45	75	105	135	165	195	225	270	300
R.W. 66 kg	4,41	3,59	4,47		4,35	5,15	5,10	4,89	4,67	4,57	4,13	
K.S. 74 kg	4,10	5,75	6,23	3,74	4,18	3,99		3,91	3,70	4,77	3,93	
A.H. 97 kg	4,87	4,83	4,88	4,05	3,60	4,36	4,93	3,40	3,70	4,20	4,05	
T.H. 70 kg	4,53	4,24	3,90	3,66	3,88	3,98	4,27	3,78	3,67	3,53	3,53	3,77
B.S. 67 kg	5,05	4,64	3,75	4,20	4,52	5,19	5,66	5,62	4,69	4,99	5,57	4,15
B.G. 90 kg	6,39	6,19	5,45	5,95	5,27	5,67	5,43	5,96	6,40	5,44	5,16	
K.G. 72 kg	5,61	5,38	4,77	5,23	5,21	5,05	4,13	4,22	4,08	4,52	4,83	
M.T. 70 kg	5,83	5,45	5,39	4,97	5,39	4,75	4,66	5,03	5,31	5,03	5,47	
L.S. 69 kg	5,25	5,55	4,18	4,62	4,69	4,65	4,53	4,53	4,39	4,71	4,72	
J.E. 72 kg	5,49	5,17	4,44	3,38	3,90	3,99	4,01	3,97	3,98	4,15	4,18	
$\bar{x}$	5,15	5,07	4,44	3,98	4,50	4,68	4,74	4,53	4,45	4,59	4,56	
s	0,70	0,77	0,77	0,84	0,63	0,59	0,58	0,83	0,87	0,54	0,69	
$s_{\bar{x}}$	0,22	0,24	0,24	0,28	0,20	0,19	0,19	0,26	0,27	0,17	0,22	
p <	0,0005											

Tab.-Nr. 1: ADP im Blut(mg/100 ml), Zufuhr 1,5g Fruktose/kg/Std.

Tab.-Nr. 2: Verhalten von ATP, ADP u. AMP im Blut (mg/100 ml),
Zufuhr: 1,5 g Fruktose/kg/Std.



2.) Sechs Versuchspersonen, Infusion: 1,0 g Fruktose/kg Kgw./Std.

Dauer: 4 Std., Tabelle-Nr.: 3

Der Nüchternwert dieser Versuchsreihe betrug $5,47 \pm 0,460$ mg%. Nach einer Infusionsdauer von 5 Minuten sank die ADP-Konzentration auf $5,24 \pm 0,592$ mg% ab, nach 15 Minuten auf $4,58 \pm 0,422$ mg%. Die Irrtumswahrscheinlichkeit (P) betrug $P = 0,0025$. Bei der nächsten Messung nach 45 Minuten stieg die Konzentration auf $4,81 \pm 0,63$ mg% an. Nach weiteren 30 Minuten (75. Min.) der Infusion fiel der Wert auf $4,64 \pm 0,544$ mg% ab und bildete dann zwischen der 105. und 165. Minute ein Plateau.

Folgende ADP-Konzentrationen wurden bestimmt:

105. Min. = $4,74 \pm 0,531$ mg%; 135. Min. = $4,71 \pm 0,502$ mg%;

165. Min. = $4,72 \pm 0,363$ mg%.

Nach der 165. Minute konnten wir einen starken Abfall der Konzentrationen beobachten, der während der Messung in der 195. Minute das Minimum dieser Versuchsreihe erreichte. Die Konzentration lag bei $4,43 \pm 0,836$ mg%.

Nachdem die Infusion 225 Minuten angelegt war, stieg die ADP-Konzentration auf $4,94 \pm 0,352$ mg% an. Eine halbe Stunde nach Versuchsende betrug die durchschnittliche Konzentration von ADP $5,20 \pm 0,669$ mg%. Auch dieser Wert liegt unter dem Nüchternwert von $5,47 \pm 0,460$ mg%.

3.) 4 Versuchspersonen, Infusion: 0,5 g Fructose/kg Kgw./Std.,

Dauer: 4 Stunden, Tabelle-Nr.: 4

Auf die Berechnung der Standardabweichungen wurde in diesem Falle verzichtet, da sie uns bei der geringen Anzahl der Versuche nicht sinnvoll erschienen.

Der Nüchternwert dieser Versuchsreihe lag bei $6,30$ mg%. Nach einer 5 minütigen Infusionsdauer fiel die ADP-Konz. auf $5,78$ mg% ab und erreichte nach 15 Minuten die Konzentration von $4,71$ mg%. Nach der 45. Minute stieg die Konzentration auf $5,32$ mg% an und fiel während der folgenden Messungen beständig ab. In der 75. Minute der Infusion betrug die ADP-Konzentration noch $5,01$ mg%, in der 105. Minute nur noch $4,96$ mg% und erreichte über $4,82$ mg% (135. Minute) und $4,71$ mg% (165. Minute), das Minimum dieser Versuchsreihe in der 195. Minute der Infusion. Die ADP-Konz. betrug jetzt $4,24$ mg%. Während der Messung in der 225. Minute konnten wir einen Anstieg auf $5,10$ mg% zeigen. Die letzte Blutentnahme

Zeit (min)	0	5	15	45	75	105	135	165	195	225	270
R.W. 70 kg	5,10	4,83	4,38	4,17	4,57	4,29	4,55	4,86	4,57	5,10	4,54
M.H. 66 kg	4,92	4,36	3,96	3,84	3,75	3,89	4,55	4,33	4,15	4,59	4,97
S.M. 83 kg	5,67	5,58	4,95	5,20	5,08	5,09	4,18	4,20	4,14	4,49	4,41
E.R. 74 kg	5,27	5,06	4,41	5,33	4,55	5,25	4,69	5,02	4,45	4,92	6,09
A.H. 97 kg	5,69	5,90	5,10	5,31	5,33	4,94	5,67	5,02	4,47	5,41	5,70
A.G. 72 kg	6,17	5,71	4,73	5,01	4,57	4,99	4,66	4,91	4,83	5,15	5,49
$\bar{x}$	5,47	5,24	4,58	4,81	4,64	4,74	4,71	4,72	4,43	4,94	5,20
s	0,46	0,59	0,42	0,64	0,54	0,53	0,50	0,36	0,84	0,35	0,67
$s_{\bar{x}}$	0,19	0,24	0,17	0,26	0,22	0,22	0,21	0,15	0,34	0,14	0,27
p <			0,0025								

Tab.-Nr. 3: Verhalten von ADP im Blut (mg/100 ml),
Zufuhr: 1,0 g Fruktose/kg/Std.

Tab. 4 ADP im Blut (mg/100 ml) bei einer Zufuhr von 0,5 g Fruktose/kg/Std.

Zeit (min)	0	5	15	45	75	105	135	165	195	225	270
M.S. 70 kg	6,22	5,60	5,11	5,27	4,90	4,94	4,60	4,59	4,23	5,01	4,81
K.J. 75 kg	6,93	6,22	4,80	5,42	5,71	5,34	5,71	4,78	4,18	5,25	5,61
B.W. 58 kg	5,97	5,25	4,63	5,18	4,26	4,55	4,68	4,39	3,92	4,72	4,76
K.H. 71 kg	6,11	6,07	4,31	5,42	5,19	5,02	4,12	5,10	4,64	5,44	5,11
$\bar{x}$	6,30	5,78	4,71	5,32	5,01	4,96	4,82	4,71	4,24	5,10	5,07

erfolgte 30 Minuten nach Absetzen der Infusion. Die Konzentration betrug 5,07 mg% und lag damit deutlich unter dem oben angegebenen Nüchternwert von 6,30 mg%.

II) Adenosin-5-Monophosphat (mg/100 ml):

1) 10 Versuchspersonen, Infusion: 1,5 g Fructose/kg Kgw./Std.,
Dauer: 4 Stunden, Tabelle-Nr.: 5, 6

Der Nüchternwert dieser Versuchsreihe lag bei $0,547 \pm 0,245$ mg%. Nach einer 5 minütigen Infusionsdauer fiel die AMP-Konz. auf $0,456 \pm 0,072$ mg%, um über $0,407 \pm 0,053$ mg % bei einer 15 minütigen Infusionszeit das Minimum der Konzentration in der 45. Minute zu erreichen. Die Konzentration betrug $0,393 \pm 0,0716$ mg%, die Irrtumswahrscheinlichkeit (P) wurde mit $P = 0,025$ errechnet. Nach 75 Minuten stieg der Wert auf $0,424 \pm 0,054$ mg% an. Die Messung nach der 105. Minute ergab eine Konzentration von $0,467 \pm 0,073$ mg%. Anschließend fiel der Wert auf $0,440 \pm 0,070$ mg% in der 135. Minute ab, um nach weiteren 30 Minuten (165. Minute) die Konzentration von $0,462 \pm 0,054$ mg% zu ergeben. In der 165. Minute konnten wir einen Abfall der Konzentration auf $0,447 \pm 0,078$ mg% zeigen, dem nach 30 Minuten (225. Minute) ein Ansteigen des Wertes auf $0,465 \pm 0,045$ mg% folgte. Die letzte Messung dieser Versuchsreihe, 30 Minuten nach Absetzen der Infusion (270. Min.), ergab einen Wert von $0,461 \pm 0,068$ mg%. Die Konzentration lag unter dem oben beschriebenen Nüchternwert von $0,547 \pm 0,245$ mg%. Zwei unserer Versuche besaßen eine Infusionszeit von 4,5 Stunden. Wir konnten hier einen Abfall der AMP-Konzentration feststellen. Folgende Werte wurden gemessen:
 $0,450$ mg% bei einem Nüchternwert von $0,485$ mg% und $0,372$ mg% bei einem Nüchternwert von $0,429$ mg%. Auf die Berechnung der Standardabweichungen wurde wegen der geringen Anzahl der Versuche verzichtet.

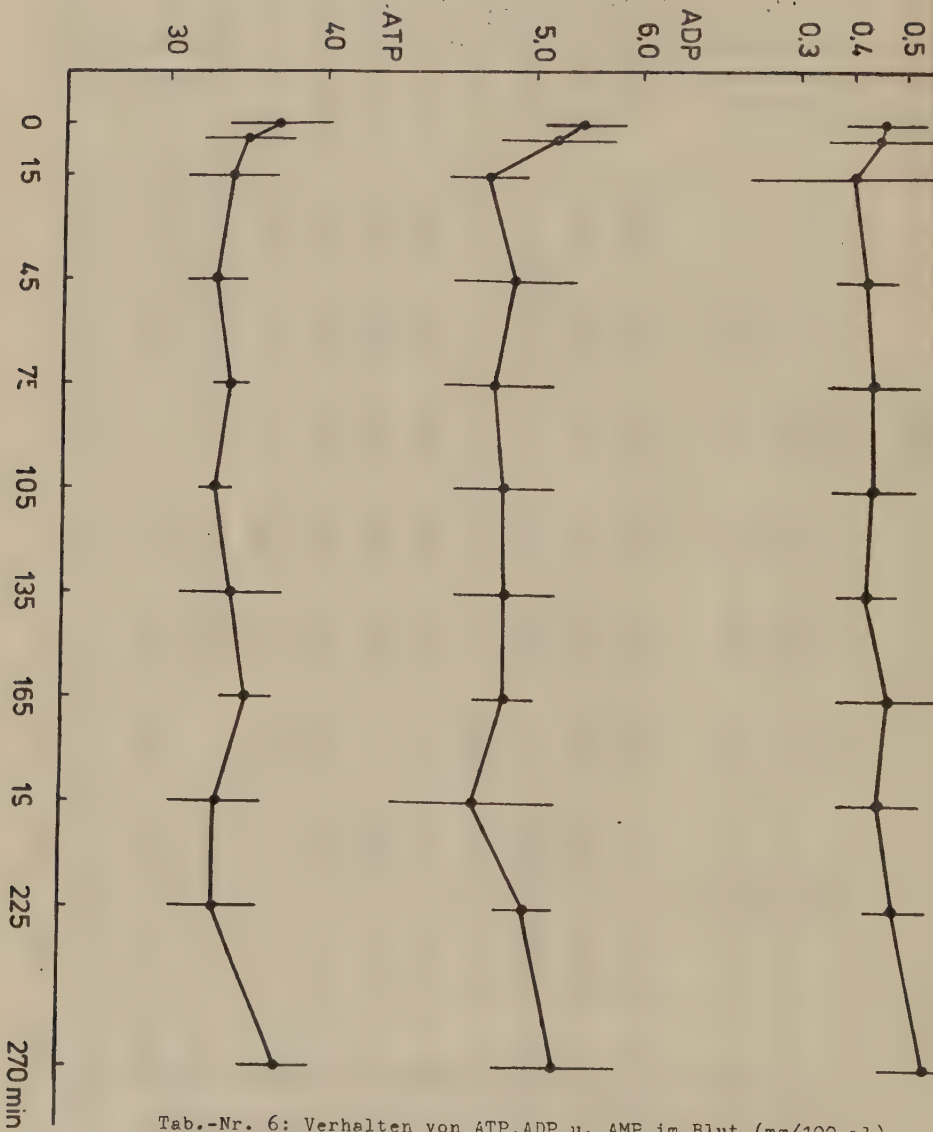
2) Sechs Versuchspersonen, Infusion: 1,0 g Fructose/kg Kgw./Std.
Dauer: 4 Stunden, Tabelle-Nr.: 7

Der Nüchternwert dieser Versuchsreihe betrug $0,469 \pm 0,089$ mg%. Nach einer 5 minütigen Infusionsdauer fiel die AMP-Konzentration auf $0,452 \pm 0,110$ mg% ab, um nach 15 Minuten das Minimum dieser Versuche zu erreichen, die Konzentration betrug $0,408 \pm 0,212$ mg%. Nach weiteren 30 Minuten (45. Min.) stieg die Konz. auf $0,435 \pm 0,066$ mg% und erreichte zwi-

Zeit (min)	0	5	15	45	75	105	135	165	195	225	270	300
R.W. 66 kg	0,395	0,380	0,346		0,408	0,615	0,579	0,486	0,430	0,430	0,408	
K.S. 74 kg	1,216	0,443	0,480	0,335	0,371	0,432		0,486	0,379	0,493	0,423	
A.H. 97 kg	0,380	0,408	0,353	0,336	0,394	0,416	0,465	0,465	0,451	0,458	0,444	
T.H. 70 kg	0,485	0,379	0,343	0,359	0,342	0,385	0,416	0,400	0,465	0,415	0,416	0,450
B.S. 67 kg	0,429	0,415	0,368	0,416	0,439	0,536	0,464	0,408	0,336	0,572	0,629	0,372
B.G. 90 kg	0,615	0,551	0,479	0,486	0,493	0,522	0,358	0,564	0,563	0,464	0,416	
K.G. 72 kg	0,444	0,394	0,408	0,486	0,493	0,401	0,380	0,422	0,423	0,435	0,452	
M.T. 70 kg	0,535	0,542	0,429	0,315	0,380	0,472	0,437	0,486	0,579	0,465	0,508	
L.S. 69 kg	0,522	0,533	0,429	0,472	0,486	0,472	0,500	0,508	0,465	0,479	0,486	
J.E. 72 kg	0,451	0,515	0,442	0,336	0,429	0,415	0,365	0,401	0,379	0,443	0,429	
$\bar{x}$	0,547	0,456	0,407	0,393	0,424	0,467	0,440	0,462	0,447	0,465	0,461	
s	0,245	0,072	0,053	0,072	0,054	0,073	0,070	0,054	0,077	0,045	0,068	
$s_{\bar{x}}$	0,078	0,023	0,017	0,024	0,017	0,023	0,024	0,017	0,025	0,014	0,021	
$p <$				0,025								

Tab.-Nr. 5: AMP im Blut (mg/100ml)
Zufuhr: 1,5g Fruktose/kg/Std.

mg/100 ml



Tab.-Nr. 6: Verhalten von ATP, ADP u. AMP im Blut (mg/100 ml),
Zufuhr: 1,5 g Fructose/kg/Std.

schen der 75. und der 105. Min. die Werte $0,446 \pm 0,095 \text{ mg\%}$ und $0,446 \pm 0,083 \text{ mg\%}$. Während der Messung in der 135. Minute fiel die Konzentration auf $0,435 \pm 0,069 \text{ mg\%}$ ab. Nach 165 Minuten Infusionsdauer stieg die Konzentration auf $0,478 \pm 0,103 \text{ mg\%}$ an, fiel während der Messung in der 165. Minute auf $0,457 \pm 0,089 \text{ mg\%}$ ab und erreichte über $0,486 \pm 0,066 \text{ mg\%}$ in der 225. Minute das Maximum dieser Versuchsreihe. Die letzte Messung erfolgte 30 Minuten nach Infusionsende (270. Min.). Die Konzentration lag bei $0,540 \pm 0,096 \text{ mg\%}$. Dieser Wert lag deutlich über dem Nüchternwert von $0,469 \pm 0,089 \text{ mg\%}$.

3) Vier Versuchspersonen, Infusion: 0,5 g Fructose/kg Kgw./Std.,
Dauer: 4 Stunden, Tabelle-Nr.: 8

Auf die Berechnung der Standardabweichungen wurde wegen der geringen Anzahl der Versuche verzichtet.

Der Nüchternwert dieser Versuchsreihe betrug $0,521 \text{ mg\%}$. Nach einer Infusionsdauer von 5 Minuten sank die AMP-Konz. auf $0,497 \text{ mg\%}$ und 15 Minuten nach Infusionsbeginn erreichte sie mit $0,450 \text{ mg\%}$ das Minimum dieser Versuchsreihe. Nach 45 Minuten stieg die Konzentration auf $0,478 \text{ mg\%}$ an. Zwischen der 75. und 105. Minute zeigten die AMP-Konzentrationen keine großen Schwankungen. Sie fielen etwas ab und lagen bei $0,467 \text{ mg\%}$ (75. Min.) und $0,469 \text{ mg\%}$ (105. Min.). Zwischen der 135. und 165. Minute blieben die Konzentrationen fast konstant. Die Werte lauteten $0,479 \text{ mg\%}$ (135. Min.) und $0,476 \text{ mg\%}$ (165. Min.). Nach weiteren 30 Minuten (195. Min.) fiel die Konzentration auf $0,465 \text{ mg\%}$ ab. Sie stieg in der 225. Minute auf $0,485 \text{ mg\%}$ an und erreichte 30 Minuten nach Infusionsende (270. Minute) den Wert $0,497 \text{ mg\%}$. Die Konzentration lag deutlich unter dem oben beschriebenen Nüchternwert von $0,521 \text{ mg\%}$.

Auf die Berechnung der Standardabweichungen wurde in den Kapiteln III, IV und V verzichtet, da es sich hier um reine Leberkontrollwerte handelt.

III) Alkalische Phosphatase (IE)

1) 10 Versuchspersonen, Infusion: 1,5 g Fructose/kg Kgw./Std.,
Dauer: 4 Stunden, Tabelle-Nr.: 9

Die alkalische Phosphatase besaß einen Nüchternwert von 28,8 IE. Dieser erfuhr eine Steigerung nach 45 Minuten auf 29,67 IE. 105 Minuten nach

Zeit (min)	0	5	15	45	75	105	135	165	195	225	270
R.W. 70 kg	0.443	0.401	0.350	0.408	0.394	0.396	0.472	0.429	0.389	0.507	0.415
M.H. 66 kg	0.393	0.386	0.436	0.393	0.372	0.347	0.414	0.400	0.372	0.443	0.543
S.M. 83 kg	0.472	0.429	0.415	0.415	0.486	0.487	0.436	0.429	0.458	0.464	0.451
E.R. 74 kg	0.393	0.350	0.286	0.364	0.329	0.379	0.335	0.393	0.393	0.393	0.644
A.H. 97 kg	0.501	0.529	0.450	0.494	0.551	0.536	0.406	0.636	0.573	0.536	0.543
A.G. 72 kg	0.616	0.616	0.515	0.536	0.543	0.529	0.544	0.579	0.558	0.572	0.644
$\bar{x}$	0.469	0.452	0.408	0.435	0.446	0.446	0.435	0.478	0.457	0.486	0.540
s	0.089	0.109	0.212	0.066	0.095	0.083	0.069	0.103	0.089	0.066	0.096
$s_{\bar{x}}$	0.037	0.045	0.086	0.027	0.039	0.034	0.028	0.042	0.037	0.027	0.039
p <			0.25								

Tab.-Nr. 7: Verhalten von AMP im Blut (mg/100 ml),
Zufuhr: 1,0 g Fruktose/kg/Std.

Zeit (min)	0	5	15	45	75	105	135	165	195	225	270
M.S. 70 kg	0.519	0.493	0.458	0.444	0.429	0.458	0.537	0.566	0.551	0.458	0.465
K.J. 75 kg	0.522	0.494	0.465	0.501	0.515	0.487	0.522	0.436	0.451	0.494	0.508
B.W. 58 kg	0.565	0.501	0.472	0.465	0.451	0.472	0.400	0.436	0.415	0.479	0.558
K.H. 71 kg	0.472	0.501	0.407	0.501	0.472	0.458	0.458	0.465	0.444	0.508	0.458
$\bar{x}$	0.521	0.497	0.450	0.478	0.467	0.469	0.479	0.476	0.465	0.485	0.497

Tab.-Nr. 8: Verhalten von AMP im Blut (mg/100ml),
Zufuhr: 0,5 g Fruktose/kg/Std.

Zeit (min)	0	45	105	165	225	nach 24h
R.W. 66 kg	30	25	25	22	22	22
K.S. 74 kg	28	22	20	20	18	
A.H. 97 kg	20	18	20	19	18	
T.H. 70 kg	36	36	20	26	10	46
B.S. 67 kg	36	38	36	36		
B.G. 90 kg	30	50	50	44		26
K.G. 72 kg	30	24	26	26	24	
M.T. 70 kg	20	20	18	18	20	20
L.S. 69 kg	20			20		16
J.E. 72 kg	38	34	32	32	30	40
$\bar{x}$	28,8	29,6	27,3	26,3	20,2	28,3

Tab.-Nr. 9: Verhalten der Alkalischen Phosphatase
während Fruktoseinfusionen mit Zufuhr-
raten von 1,5 g Fruktose/kg/Std.

Infusionsbeginn betrug der Wert 26,30 IE, um eine Stunde später (225. Min.) bei der letzten Messung der Versuche auf 20,29 IE abzufallen. Der 24-Stunden-Kontrollwert betrug 28,33 IE.

2) 6 Versuchspersonen, Infusion: 1,2 g Fructose/kg Kgw./Std.,
Dauer: 4 Stunden, Tabelle-Nr.: 10

Der Nüchternwert dieser Versuche lag bei 23,00 IE und fiel 45 Minuten nach Infusionsbeginn auf 20,33 IE ab. Nach 105 Minuten betrug der Wert 22,40 IE, um eine Stunde später (165. Minute) 22,00 IE zu betragen. Die letzte Messung (225. Minute) während der Versuche ergab 18,6 IE. Der 24-Std.-Kontrollwert belief sich auf 25,50 IE.

3) 4 Versuchspersonen, Infusion: 0,5 g Fructose/kg Kgw./Std.,
Dauer: 4 Stunden, Tabelle-Nr.: 10

Die Werte eines Probanden müssen wir als pathologisch ansehen und ließen sie deshalb außerhalb unserer Berechnung.

Der Nüchternwert dieser Versuchsreihe lag bei 28,00 IE. Der Wert fiel nach 45 Minuten auf 26,50 IE ab und nach 105 Minuten auf 25,50 IE ab. Das Minimum wurde in der 165. Minute mit 23,67 IE erreicht. Die letzte Messung der Versuche (225. Min.) ergab den Wert 26,00 IE. Der 24-Std.-Kontrollwert betrug 28,00 IE.

IV) Transaminasen im Serum (IE)

a) SGOT:

1) 10 Versuchspersonen, Infusion: 1,5 g Fructose/kg Kgw./Std.,
Dauer: 4 Stunden, Tabelle-Nr.: 11

Der Nüchternwert lag bei 9,70 IE. Nach 45 Minuten stieg die Konzentration auf 10,00 IE an, um in der 105. Min. nach Infusionsbeginn auf 7,75 IE abzufallen. 165 Minuten nach Anlegen der Infusion betrug die SGOT-Konzentration 9,50 IE, fiel in der nächsten Stunde (225. Minute) aber auf 7,60 IE ab. Der 24-Std.-Kontr.-Wert betrug 9,71 IE.

2) 6 Versuchspersonen, Infusion: 1,0 g Fructose/kg Kgw./Std.,
Dauer: 4 Stunden, Tabelle-Nr.: 11

Der Nüchternwert betrug hier 8,83 IE, der Maximalwert lag nach 45 Minuten bei 10,7 IE. Über den Zeitraum von 2 Std. (zwischen der 105. und

Alkalische Phosphatase (IE)

Name (Kgw.)	0 Min.	45 Min.	105 Min.	165 Min.	225 Min.	24 Std.	
W.R. 66kg	30	25	25	22	22	22	1,5g Fruktose/kg Kgw./Std.
S.K. 74kg	28	22	20	20	18	--	
H.A. 97kg	20	18	20	19	18	--	
H.T. 70kg	36	36	20	26	10	46	
S.B. 67kg	36	38	36	36	--	--	
G.B. 90kg	30	50	50	44	--	26	
G.K. 72kg	30	24	26	26	24	--	
T.M. 70kg	20	20	18	18	20	20	
S.L. 69kg	20	--	--	20	--	16	
F.I. 72kg	38	34	32	32	30	40	
W.R. 70kg	24	20	20	20	20	24	1,0g Fruktose/kg Kgw./Std.
H.M. 66kg	20	20	16	--	18	22	
M.S. 83kg	24	22	30	28	12	--	
R.E. 73kg	28	26	26	22	20	36	
H.A. 97kg	24	18	20	20	20	20	
G.A. 71kg	18	16	--	20	22	--	
S.M. 70kg	76	70	70	76	72	86	
J.K. 75kg	20	19	19	20	20	20	
W.B. 58kg	--	--	--	17	--	--	
W.K. 70kg	36	34	34	34	32	36	

Tab.-Nr. 10 : Verhalten der Alkalischen Phosphatase während Fruktoseinfusionen mit Zufuhraten von 1,5; 1,0 und 0,5 g/kg Kgw./Std.

165. Min.) betrug die Konzentration 9,0 IE, um bei der letzten Messung (225. Min.) während der Versuche auf 7,60 IE abzufallen. Der 24-Std.-Kontr.-Wert belief sich auf 7,25 IE.

3) 4 Versuchspersonen, Infusionsrate: 0,5 g Fructose/kg Kgw./Std.,
Dauer: 4 Stunden, Tabelle-Nr.: 11

Der Nüchternwert lag bei 7,50 IE, auch die Messung in der 45. Minute zeigte denselben Wert. 105 Minuten nach Beginn der Infusion betrug die Konzentration 8,0 IE, um über 6,75 IE in der 165. Minute das Minimum von 5,00 IE während der letzten Messung der Versuchsreihe (225. Minute) zu erreichen. Der 24-Std.-Kontr.-Wert betrug 7,67 IE.

b) Glutamat Pyruvat Transaminase im Serum (SGPT) (IE)

1) 10 Versuchspersonen, Infusionsrate: 1,5 g Fructose/kg Kgw./Std.,
Dauer: 4 Stunden, Tabelle-Nr.: 11

Der Nüchternwert lag bei 7,13 IE. Die Konzentration stieg nach 45 Minuten auf 10,00 IE an, um nach 105 Minuten Infusionsdauer das Minimum mit 6,00 IE zu erreichen. Nach 165 Minuten betrug die SGPT-Konzentration 6,50 IE. Die letzte Messung der Versuchsreihe (225. Min.) belief sich auf 8,60 IE. Der 24-Std.-Kontrollwert ergab den Wert von 9,33 IE.

2) 6 Versuchspersonen, Infusionsrate: 1,0 g Fructose/kg Kgw./Std.,
Dauer: 4 Stunden, Tabelle-Nr.: 11

Der Nüchternwert betrug 6,67 IE, nach 45 minütiger Infusionsdauer ergab die Messung noch dieselbe Konzentration. 1 Stunde später (105. Minute) belief sich der Wert auf 6,33 IE, um nach 165 Minuten das Minimum mit 5,60 IE zu erreichen. Die letzte Messung (225. Minute) der Versuche ergab den Wert 6,80 IE. Der 24-Std.-Kontroll-Wert betrug 7,00 IE.

3) 4 Versuchspersonen, Infusionsrate: 0,5 g Fructose/kg Kgw./Std.
Dauer: 4 Stunden, Tabelle-Nr.: 11

Der Nüchternwert dieser Versuchsreihe lag bei 6,5 IE. Nach 45 Minuten betrug die Konzentration 4,75 IE und nach 105 Minuten 7,0 IE. In der 165. Minute fiel der Wert auf 5,5 IE ab. Die letzte Messung der Versuche (225. Minute) ergab den Wert 3,3 IE. Der 24-Std.-Kontrollwert betrug 5,33 IE.

Zeit (min.)	0	45	105	165	225	nach 24 Std.
-------------	---	----	-----	-----	-----	-----------------

S.M. 70 kg	8/8	7/5	9/8	8/6	7/4	8/4
J.K. 75 kg	9/5	8/4	9/7	7/6	2/2	8/5
W.B. 58 kg	6/7	7/4		7/5		
K.W. 68 kg	7/6	8/6	6/6	5/5	6/4	7/7

W.R. 70 kg	9/4			7/4		6/6
H.M. 66 kg	6/4		7/3		4/3	4/4
M.S. 83 kg	10/7			9/8	11/6	
R.E. 72 kg	10/10	9/9	9/7	7/9	9/9	8/8
H.A. 97 kg	9/11	13/7	11/7	13/7	9/9	11/10
G.A. 72 kg	9/4	10/4		7/2	7/7	

E.I. 72 kg	12/9	10/10	13/8	11/9	10/9	11/13
S.L. 69 kg	9/4		9/7			8/4
T.M. 70 kg	8/5		3/4		5/5	8/8
G.K. 72 kg	7/4		6/5	8/4		
B.G. 90 kg	12/14				9/15	
S.B. 67 kg	8/				8/7	
H.T. 70 kg	10/5				6/7	
H.A. 97 kg	11/13					9/13
S.K. 74 kg	9/3					15/11
W.R. 66 kg	11/					9/

Tabelle-Nr. 11

Verhalten der Serumtransaminasen (SGOT/SGPT, I.E.) während Fructoseinfusionen mit Zufuhraten von 0,5 (oben), 1,0 (mitte) und 1,5 g/kg KGw./Std. (unten)

IV) Gesamtbilirubin (mg%)

1) 10 Versuchspersonen, Infusionsrate: 1,5 g Fructose/kg Kgw./Std.
Dauer: 4 Stunden, Tabelle-Nr.: 12

Der Nüchternwert lag bei 0,96 mg%. 45 Minuten später betrug die Gesamtbilirubinkonzentration 0,91 mg%. Nach 105 Minuten Infusionsdauer belief sich der Wert auf 0,99 mg%. Das Maximum wurde in der 165. Minute mit der Konzentration von 1,01 mg% erreicht. Die letzte Messung der Versuche (225. Minute) ergab den Wert 0,95 mg%. Der 24-Std.-Kontr.-Wert betrug 0,89 mg%.

2) 6 Versuchspersonen, Infusionsrate: 1,0 g Fructose/kg Kgw./Std.
Dauer: 4 Stunden, Tabelle-Nr.: 12

Der Nüchternwert betrug 1,08 mg%. 45 Minuten nach Infusionsbeginn lag die Konzentration bei 0,93 mg% und erreichte in der 105. Minute den Wert von 0,95 mg%. In der 165. Minute betrug die Konzentration 1,07 mg%, und die letzte Messung der Versuche (225. Minute) belief sich auf 1,15 mg%. Der 24-Std.-Kontrollwert erreichte die Konzentration von 0,95 mg%.

3) 4 Versuchspersonen, Infusionsrate: 0,5 g Fructose/kg Kgw./Std.
Dauer: 4 Stunden, Tabelle-Nr.: 12

Der Nüchternwert belief sich auf 0,66 mg%. Die 45 Minutenmessung ergab die Konzentration von 0,70 mg%. Nach 105 Minuten Infusionsdauer betrug der Wert 0,68 mg%, nach 165 Minuten 0,73 mg%. Denselben Wert erreichte auch die letzte Messung der Versuche (225. Minute). Der 24-Std.-Kontrollwert belief sich auf 0,93 mg%.

VI) pH im Urin und Diurese (ml)

Die Diureseabnahme erfolgte nicht nach einem festen Schema, sondern spontan. Infundierten wir 1,5 oder 1,0 g Fructose/kg Kgw./Std., so wurden die Diuresen im Durchschnitt nach 75 Minuten und 105 Minuten gemessen. Die weiteren folgten größtenteils regelmäßig in einem von Versuchsperson zu Versuchsperson verschiedenen, halbstündlichen oder stündlichen Rhythmus. Betrug die Zufuhr rate 1,5 g Fructose/kg Kgw./Std., so ergab sich im Mittel eine Diureseleistung von 52,49 % der infundierten Flüssigkeitsmenge, die mittlere Infusionsrate betrug 5144,9 ml.

B i l i r u b i n (mg/100 ml)

Name + kg KGW.	0 Min.	45 Min.	105 Min.	165 Min.	225 Min.	24 Std.	
W.R. 66	0,9	0,75	0,8	1,0	1,0	1,45	
S.K. 41	0,95	0,95	0,95	0,95	1,1	--	
H.A. 97	0,9	0,8	0,9	0,95	0,95	--	
H.T. 70	0,8	0,8	0,8	0,9	0,7	0,7	1,5 g Fruktose / kg KGW/ Std.
S.B. 67	1,5	1,8	2,4	2,3	--	--	
G.B. 90	--	0,8	0,7	0,7	--	0,7	
G.K. 72	1,2	0,9	1,0	0,8	1,0	--	
T.M. 70	0,9	0,8	0,7	0,8	0,9	--	
S.T. 69	0,5	0,6	0,7	0,7	--	0,9	
R.I. 72	1,0	0,9	0,9	1,0	1,0	0,7	
W.R. 70	2,0	1,8	1,9	2,0	2,2	1,4	
H.N. 66	0,7	0,75	0,95	--	1,05	0,8	
M.S. 83	0,7	0,5	0,6	0,5	0,9		1,0 g Fruktose / kg KGW/ Std.
R.E. 74	0,8	0,5	0,5	0,5	0,5	0,7	
H.A. 97	0,8	0,75	0,8	0,9	0,8	0,9	
G.A. 72	1,5	1,35	--	1,45	1,55	--	
S.M. 70	0,8	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8	
J.K. 75	0,9	0,9	0,9	0,95	0,95	1,4	0,5 g Fruktose/ kg KGW/ Std.
W.B. 58	0,35	--	--	0,75	--	--	
W.K. 70	0,6	0,5	0,45	0,5	0,55	0,6	

Tab.-Nr. 12: Verhalten des Bilirubin während Fruktoseinfusionen mit Zufuhraten von 1,5; 1,0 und 0,5 g/kg KGW./Std.

Der mittlere pH im Urin fiel von 4,96 (75. Minute) auf pH 4,76 (270. Minute). Tabelle-Nr. 13.

Gaben wir 1,0 g Fructose/kg Kgw./Std., so errechneten wir eine mittlere Diureseleistung von 48,48 % bezogen auf die mittlere Infusionsrate von 3475,8 ml.

Der pH im Urin stieg von pH 4,8 (75. Minute) auf pH 5,3 (270. Minute) an. Tabelle-Nr. 14.

Die Diureseleistung und den pH im Urin bei einer Zufuhr rate von 0,5 g Fructose/kg Kgw./Std. bestimmten wir nicht. Die Infusionsmenge war zu gering und zu unregelmäßig, um eine exakte Messung zu ermöglichen.

pH + Diurese (ml)
1,5g Tr./kg KGW/Std.

Infusionsrate (ml) A (%) 45' 75' 105' 135' 165' 195' 225' 270' 300'

W.R.	4455	44,8		340		420		500		500		500		480	480
S.K.	4995	50,6		520	510	500		500		500		500		520	540
H.A.	6561	56,8			480 4,8	560 4,8	560 4,6	490 4,6	580 4,6	520 4,5	540 4,7				
H.T.	5250	62,0				700 4,8	850 4,8		850 4,3	850 4,8					
S.B.	5010	42,3			620 4,8	650 4,6	480 4,6		850 4,6	400 4,6					
G.B.	6075	46,4		500 5,1	540 4,8	400 4,8	480 4,6		500 4,6	400 4,6					
G.H.	4860	46,5		580 4,7		580 4,8	560 4,8	540 5,1							
T.M.	4725	60,6	410 5,4	360 4,8	410 4,8	380 4,8	360 4,8	460 4,9	480 4,8	480 5,1					
S.L.	4657,5	57,4				640 5,4	550 5,1	500 5,1	500 5,1	480 5,1					
I.E.	4860	57,5		400 4,8	320 4,8	480 4,8	700 4,8		490 4,8	400 4,8					

Mittelwerte (Diurese) 444,3 5312 5312 523,3 4967 5937 4709 5100
Mittelwerte (pH) 4,96 4,80 4,80 4,76 4,92 4,76 4,76 4,70

Mittelwert der Inf.rate: 5144,9 ml
Mittelwert der einzelnen Ausscheidungen in %
Mittelwert der Ausscheidung: 52,49 %

Tabelle-Nr. 13

Verhalten d. pH u. d. Diureseleistung während Fruk-
toseinfusionen mit Zufuhraten von 1,5 g/kg KGW./Std.

pH + Diurese (ml) 1,0g Fr./kg KGw./Std.	Infusionsrate (ml)	A (%)	45'	75'	105'	135'	165'	195'	225'	270'
W.R.	3294	68,8		280 4,8	300 4,8	300 5,0	380 5,1	320 5,4	320 5,4	360 5,4
H.M.	2970	53,5			520 5,1	520 5,0		540 5,4		
M.S.	3672	21,1						540 5,4		240 5,4
R.E.	3308	52,5				580 5,4		560 5,1		600 5,1
H.A.	4374	37,0			480 4,8		560 4,8	580 4,8		
G.A.	3226,5	58,0			620 5,4		630 5,4	620 5,4		
Mittelwerte (Diurese)				280 4,8	480 5,0	466,7 5,1	525 5,1	526,7 5,25	320 5,4	400 5,3
Mittelwerte (pH)										
Mittelwert der Infusionsrate:	3475,8 ml									
Mittelwert der Ausscheidung:	48,48%									
A: Mittelwert der einzelnen Ausscheidungen in %										

Tabelle-Nr. 14

Verhalten d. pH u. d. Diureseleistung während Fruktoseinfusionen mit Zufuhrsraten von 1,0 g/kg KGw./Std.

Zusammenfassung der Ergebnisse:

Die hier aufgeführten Werte sind als Mittelwerte der angegebenen Versuchszahlen zu verstehen.

Bei allen aufgeführten Zufuhraten der Fructose war in den ersten Minuten der Infusion ein deutlicher Abfall der Adenin-Nucleotid-Konzentrationen festzustellen.

1) ADP im Vollblut

Betrug die Infusionsrate 1,5 g Fructose/kg Kgw./Std., so errechneten wir in den ersten 45 Minuten einen mittleren Abfall der ADP-Konzentration von 22,7 %. Die nun folgenden Messungen zeigten keine wesentlichen Schwankungen mehr an. Drückt man den größten Konzentrationsunterschied in Prozenten aus, so ergab sich eine Differenzierung von 5 %. Der Konzentrationsgradient zwischen Nüchternwert und der letzten Messung (270. Minute) belief sich auf 11,1 %.

Gaben wir Fructose in einer Zufuhrate von 1,0 g/kg Kgw./Std., so konnten wir in den ersten 15 Minuten der Infusion einen Abfall der ADP-Konzentration von 16,2 % zeigen. Der größte Konzentrationsunterschied im weiteren Verlauf der Versuche betrug 6 % (zwischen der 75. und 225. Minute). Die Differenz des Nüchternwertes zur letzten Messung (270. Minute) ergab sich mit 4,8 %.

Den stärksten Abfall der ADP-Konzentration errechneten wir bei einer Infusionsrate von 0,5 g Fructose/kg Kgw./Std., er betrug 25,1 % in den ersten 15 Minuten der Infusion. Auch die Konzentrationsdifferenz der folgenden Messungen dieser Versuchsserie lag höher als die der beiden anderen Infusionsreihen. Wir ermittelten einen Unterschied von 20,2 % zwischen der 45. und 195. Minute. Der ADP-Konzentrationsunterschied zwischen dem Nüchternwert und der letzten Messung (270. Min.) belief sich auf 36,0 %.

Aus diesen Angaben geht hervor: der größte Abfall der ADP-Konzentration findet in den ersten 15 Minuten der Versuchsserien statt.

2) AMP im Vollblut

Belief sich die Infusionsrate auf 1,5 g Fructose/kg Kgw./Std., so erfolgte ein Abfall der AMP-Konzentration von 28,0 % in den ersten 45 Minuten.

Die größte Konzentrationsdifferenz innerhalb des weiteren Versuchsablaufes belief sich auf 8,9 % zwischen der 75. und 225. Minute. Der Konzentrationsunterschied zwischen dem Nüchternwert und dem Endwert der Messungen (270. Minute) betrug 10,5 %.

Bei einer Infusionsrate von 1,0 g Fructose/kg Kgw./Std. belief sich der AMP-Konz.-Abfall auf 12,9 %. Bei dieser Fructosezufuhr rate konnten wir in den letzten beiden Messungen (225. und 270. Minute) ein Ansteigen der AMP-Konzentration beobachten. Der Wert der letzten Messung ($0,540 \pm 0,0959$ mg/100 ml) lag um 0,071 mg/100 ml über dem Nüchternwert, die Konzentrationsdifferenz zwischen Nüchtern- und Endwert betrug 13,0 %.

Gaben wir 0,5 g Fructose/kg Kgw./Std., so belief sich der Abfall der AMP-Konzentration in den ersten 15 Minuten auf 13,6 %. Die Schwankungen im weiteren Verlauf der Versuchsreihe errechneten wir mit 3,8 % zwischen der 45. und 270. Minute.

Zusammenfassend kann man den Konzentrationsabfall der Adenin-Nucleotide während der ersten 15 Minuten (bei 1,5 g Fructose/kg Kgw./Std. während der ersten 45 Minuten) hervorheben. Der Abfall der Konzentrationen ist ausgeprägt. Die Schwankungen im weiteren Verlauf der Versuchsserien sind gering.

3) Bilirubin (mg%)

Die Konzentration des Gesamtbilirubins zeigte eine konstante Erhöhung in allen Zufuhr rates. Sie betrug bei 1,5 g Fructose/kg Kgw./Std. 4,0 %, bei 1,0 g Fructose 6,0 % und bei 0,5 g Fructose 9,5 %. (Zur Berechnung benutzten wir jeweils den Nüchtern- und den Maximalwert der einzelnen Versuchsreihen.) Bei den Zufuhr rates von 1,5 und 1,0 g Fructose stiegen die Konzentrationen des Gesamtbilirubins etwas über die Norm (1,0 mg%) an. Der 24-Std.-Kontr.-Wert zeigte aber stets physiologische Konzentrationen an.

4) Transaminasen im Serum (IE)

Die Konzentrationen der Transaminasen im Serum blieben unverändert. Abgesehen von den physiologischen Schwankungen, die durch das massive Angebot an Fructose bedingt waren.

5) Alkalische Phosphatase (IE)

Die Konzentrationen der alkalischen Phosphatase fielen während der Fructosebelastungen ab. Für die einzelnen Infusionsraten ergaben sich folgende Konzentrationsänderungen:

Bei 1,5 g Fructose/kg Kgw./Std. errechneten wir 29,6 %, für die Fructosezufuhr von 1,0 g konnten wir 18,7 % bestimmen und für 0,5 g Fructosezufuhr 15,4 %. Der 24-Std.-Kontr.-Wert zeigte für alle angegebenen Infusionsraten physiologische Konzentrationen an.

6) pH im Urin und Diurese (ml)

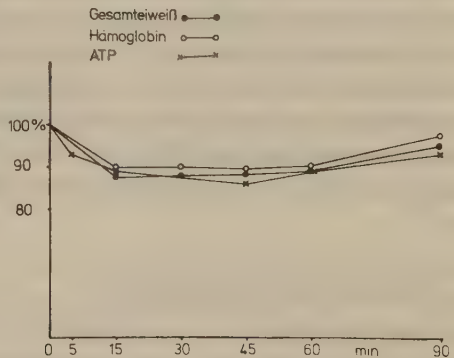
Die Diureseleistung bei einer Infusionsrate von 1,5 g Fructose/kg Kgw./Std. belief sich auf 52,49 % der infundierten Flüssigkeitsmenge. Der pH im Urin fiel von pH 4,96 auf pH 4,76.

Infundierten wir 1,0 g Fructose/kg Kgw./Std., so konnten wir nur noch eine Diureseleistung von 48,48 % errechnen. Der pH im Urin stieg von pH 4,8 auf pH 5,3 an.

Abb.-Nr. 2:

Verhalten von Gesamt-
eiweiß, Hämoglobin u.
ATP im Blut,
Zufuhr: 1,5 g Fructose/
kg/Std.

Zufuhr: 15g Fructose/kg KG/Std



Diskussion

Der Erythrocytenstoffwechsel ist um ein Vielfaches in seiner Quantität geringer als die Stoffwechselleistungen anderer Zellen. Die Adenin-Nukleotide sind aber auch in der roten Zelle entscheidend an den Um- und Abbauvorgängen zur Energiegewinnung beteiligt.

Die Normalwerte der Konzentrationen von ADP und AMP menschlicher Erwachsener im Venenblut (Abnahme morgens im nüchternen Zustand) betragen für ADP 0,1 $\mu\text{M}/\text{ml}$ Ery. (Streubereich: 0,118-0,232) und für AMP 0,027 $\mu\text{M}/\text{ml}$ Ery. (Streubereich: 0,017-0,061) (31).

Thorn et al (32) untersuchten das Verhalten der Adenosinphosphate in Leber und Vollblut während und nach kurzfristigen Fruktosebelastungen. Sie konnten sowohl in der Leber als auch im Vollblut keine signifikanten Änderungen - speziell eine Zunahme - der adenosinphosphatkonzentration feststellen.

Auch die Untersuchungen von Michel et al (49) im Lebervenenblut Gesunder und Cirrhotiker nach einer kurzen Fruktosezufuhr bestätigen diese Ergebnisse. Aus den publizierten Tabellen von Thorn et al (32) ist ein Anstieg der Adenosinphosphate nicht zu entnehmen.

Für den Abfall der Adenosinphosphate (ADP, AMP) im Vollblut (ähnliches gilt auch für ATP, dessen Konzentrationen in der parallelen Arbeit von H. Steden gemessen wurden) ergeben sich im wesentlichen 2 Erklärungsmöglichkeiten:

1. Abfall der Adenosinphosphatkonzentration infolge Absinkens des anorganischen Serumphosphates
2. Der Konzentrationsabfall der Adenosinphosphate ist bedingt durch eine Erweiterung des Extracellulärtraumes als Folge einer Volumenerhöhung durch die Infusionslösung.

ad 1. Entscheidenden Einfluß auf die Glykolyse des Erythrocyten und damit auf die Konzentration der Adenosinphosphate besitzt das anorganische Serumphosphat (Pi) (32, 34, 41, 51, 71, 74, 80, 84, 86, 90).

So konnte Jahrmärker et al (32) eine signifikante Steigerung der Glykolyserate bei einer Erhöhung des Phosphatgehaltes im Medium von 1,6 auf 4,0 $\mu\text{M}/\text{ml}$ zeigen.

Mäenpää et al (48) und Woods et al (92) wiesen einen Abfall der Konzentrationen des anorganischen Serumphosphates unter Fruktosebelastungen nach. So fiel bei den Versuchen von Mäenpää et al (48) an Lebern die Konzentration des P_i eine Minute nach Beginn der Fruktosezufuhr auf die Hälfte der Konzentration vor Beginn des Versuches ab. Nach dem raschen Abfall erfolgt ein ebenso schneller Anstieg der Konzentration des anorganischen Serumphosphates während der parenteralen Zufuhr. Nach Mäenpää et al (48) erreichte die Konzentration des anorganischen Phosphates fünf Minuten nach Beginn der Infusion $1/3$ des Ausgangswertes zu Beginn der Versuche. Gegen Ende der Versuchsreihen war die Konzentration des anorganischen Phosphates nahezu identisch mit der Ausgangskonzentration zu Beginn der Versuche (48).

Hervorgerufen wird dieser starke Abfall der Konzentration des anorganischen Phosphates wahrscheinlich durch die schnelle Phosphorylierung der Fruktose zu Fruktose-1-phosphat (48,92). Es handelt sich hierbei um einen vorübergehenden Effekt, der durch die AMP-Deaminase-Reaktion erklärbar wird: während einer Hypophosphatämie verringert sich die ATP-Bildung, was auf eine Verminderung der Gesamtglykolyserate zurückzuführen ist. Aber auch der Abbau des ATP wird während eines hypophosphatämischen Zustandes beschleunigt, da das anorganische Phosphat in normaler Konzentration die AMP-Deaminase hemmt.

Hierdurch tritt dann ein irreversibler Verlust an Adeninphosphaten auf (40).

Die oben angegebenen Ergebnisse stehen im Widerspruch zu denjenigen während hochkalorischer Glucoseinfusionen. Travis et al. (83) konnten im Rahmen einer Hyperalimentation zeigen, daß es zu einem kontinuierlichen Absinken der Konzentration des anorganischen Phosphates im Serum kommt, wobei Werte von kleiner als $1 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ ($0,75 \text{ mg}/100 \text{ ml}$) erreicht wurden. Der Abfall der Konzentrationen ist also viel ausgeprägter als unter Fruktoseinfusionen. Allerdings überstieg in unseren Versuchen selbst unter Verwendung einer Zufuhrrate von $1,5 \text{ g Fruktose/kg Kgw./Std.}$ die Kalorienaufnahme nicht einen Wert von 2000 cal. innerhalb fünf Stunden.

Der durch die rasche Phosphorylierung der Fruktose in der Leber zustandekommende anorganische Phosphatabfall wirkt sich auch auf den

Energiehaushalt der Erythrocyten aus, d.h. auf die Bildung von Adenosinphosphaten und den 2,3-DPG-Cyclus. Lichtmann et al (40,41) und Travis et al (83) bieten folgende Erklärung an:

Durch die oben beschriebene Aktivierung der AMP-Deaminase-Reaktion erfolgt ein irreversibler Verlust an Adenosinphosphaten, während gleichzeitig ein Ansteigen der totalen Triosephosphate beobachtet werden konnte. Die Konzentration des Triosephosphates steht in einer direkten Korrelation zum Glycerinaldehyd-3-phosphat-dehydrogenase-Schritt. Es besteht also praktisch ein Glycolyse-Block, der neben dem Abfall der Konzentration des 2,3-DPG auch eine Verminderung der Konzentration der Intermediären zur Folge hat, die sich distal des Glycerinaldehyd-3-phosphat-dehydrogenase-Schrittes befinden, was wiederum gleichzeitig mit einem Abfall der Konzentration des ATP einhergeht.

Die sinkende Konzentration des ATP hemmt die Aktivität der Erythrocyten-Hexokinase und steigert die Aktivität der Phosphofruktokinase. Diese Aktivitätssteigerung erfolgt, weil ATP in der normalen Erythrocyten-Konzentration als allosterischer Inhibitor der Phosphofruktokinase aufzufassen ist. Der Abfall der Hexokinase-Aktivität und das Ansteigen der Phosphofruktokinase-Aktivität bedingt nun ein Ansteigen der Konzentrationen von Glucose-6-Phosphat und Fruktose-6-phosphat mit einer gleichzeitigen Anpassung der Konzentration des totalen Triosephosphates. Die rasche Phosphorylierung von Fruktose-6-phosphat zu Fruktose-1,6-diphosphat mit Hilfe der Phosphofruktokinase ist also sichergestellt.

Es soll nochmals darauf hingewiesen werden, daß eine enge Beziehung zwischen der Affinität des Sauerstoffes zum Hämoglobin und der Konzentration des 2,3-DPG besteht. Fällt die Konzentration des 2,3-DPG ab, so erhöht sich die Affinität des Sauerstoffes zum Hämoglobin, der Sauerstoff-Partialdruck sinkt dagegen.

Durch die in unseren Versuchen erreichte Infusionsrate sinkt nach Patzschke 1955 (58) in Verbindung mit dem Abfall des anorganischen Phosphates im Serum der Blutglucosespiegel ebenfalls ab, es tritt jedoch nach Arbeiten von Heuckenkamp et al (28) und Zöllner et al (95) keine Hypoglykämie auf, vielmehr konnte zu Beginn der Fruktoseinfu-

sionen ein leichter Anstieg der Konzentrationen der Blutglucose festgestellt werden; im weiteren Verlauf kommt es dann aber zu einem mäßigen Absinken. Entscheidend für den Abfall der Konzentrationen der Adenosinphosphate ist nach den obigen Betrachtungen wahrscheinlich die Senkung des anorganischen Serumphosphatspiegels. Die verminderte Konzentration der Adenosinphosphate steht in einem direkten Zusammenhang mit der Größe des Energiestoffwechsels des Erythrocyten.

ad 2. Während unserer Versuche kommt es bei allen drei Zufuhraten zwischen der 15. und 45. Minute nach Infusionsbeginn zu einem deutlichen Abfall der Adenosinphosphate (ADP, AMP). (Den stärksten Abfall erreichte die Konzentration des ATP, was in der Parallelarbeit von H. Steden nachgewiesen wurde.) Am ausgeprägtesten konnte dieser Konzentrationsabfall des ADP bei einer Zufuhrate von 1,5 g Fruktose/kg Kgw./Std. und bei einer Zufuhrate von 1,0 g Fruktose/kg Kgw./Std. beobachtet werden. Die Konzentration des AMP fällt während der beiden hochdosierten Fruktosezufuhraten innerhalb der ersten 45 Minuten ebenfalls deutlich ab, läßt sich aber nur für die Zufuhr von 1,5 g Fruktose/kg Kgw./Std. statistisch berechnen. Zufuhraten von 0,5 g Fruktose/kg Kgw./Std. zeigen keine Änderungen der AMP-Konzentration während des Versuchsablaufes.

Nach der 45. Minute steigen die Adenosinphosphate bei allen drei Zufuhraten wieder an, ohne jedoch den Nüchternausgangswert wieder zu erreichen. Betrachtet man die Konzentrationen der Adenosinphosphate während unserer Versuche, so fällt auf, daß der Konzentrationsabfall im Blut zeitlich begrenzt ist, was im Gegensatz zu lang dauernden Glucoseinfusionen steht (83).

Verdeutlicht man sich das Glykolyse-Schema des menschlichen Erythrocyten, so müßte während unserer Versuche ein deutliches Ansteigen der Konzentration des AMP bedingt durch den Konzentrationsabfall von ATP und ADP zu beobachten sein.

Mögliche Erklärungen bestehen einerseits in dem oben beschriebenen Mechanismus der AMP-Deaminase-Reaktion als auch in einer Berücksichtigung der Flüssigkeitsbilanz unserer Versuche.

Unsere Diuresemessung ergab, daß die Ausscheidung zu Anfang verzögert einsetzt und erst nach etwa zwei Stunden konstant bleibende Werte erreicht; von da ab entspricht die Harnausscheidung dem zugeführten Flüssigkeitsvolumen.

Die Diskrepanz zwischen Zufuhr und Ausscheidung spielt sich hauptsächlich während der ersten beiden Infusionsstunden ab; es kommt zu einer ausgeprägten Wasserretention, was einer Zunahme des Plasmavolumens entspricht.

Aus diesen Tatsachen heraus ergibt sich der Verdacht, daß die Veränderungen der Konzentrationen der Adenosinphosphate zu Beginn der Infusion auf einen Verdünnungseffekt zurückgeführt werden könnten. Bei zwei Versuchspersonen wurde deshalb während der ersten 90 Minuten seit Infusionsbeginn mehrmals das Hämoglobin und das Gesamteiweiß bei einer Zufuhr rate von 1,5 g Fruktose/kg Kgw./Std. gemessen.

In Abb. 2 sind die Ergebnisse graphisch dargestellt: der Ausgangswert wurde mit 100 % angesetzt. Es kommt nun innerhalb der ersten 15 Infusionsminuten zu einem Absinken der Konzentration des Hämoglobin und des Gesamteiweißes um 10 % bzw. 12 % des Ausgangswertes. Trägt man dazu den prozentualen Abfall des ATP auf (ADP und AMP können ebenso gut eingesetzt werden), der in diesem Zeitraum 11 % ausmacht, so ergibt sich ein identisches Verhalten mit demjenigen von Hämoglobin und Gesamteiweiß.

Der rasche Abfall der Konzentrationen von ADP und AMP (sowie des ATP) zu Beginn der Versuche beruht also hauptsächlich auf einem Verdünnungseffekt, hervorgerufen durch die Diskrepanz zwischen Zufuhr und Ausscheidung der Flüssigkeitsmengen. Während langdauernder Fruktoseinfusionen mit den von uns verwendeten Zufuhr rates wird der Adenosinphosphatgehalt des Blutes und damit der Energiestoffwechsel des Erythrocyten nicht wesentlich beeinflußt. Es kann speziell zu keinem Engpaß in der Sauerstoffversorgung des Gewebes kommen.

Literaturübersicht

1. Albanese, A.A.
Utilization and protein sparing action of fructose in man.
Metabolism 1, 20, 1952
2. Bartelett, G.R., A.W. Shafer
Phosphorylated carbohydrate intermediates of the human erythrocyte during storage in acid citrate dextrose.
II. Effect of the addition of inosine late in storage.
J. clin. Invest. 40, 1185, 1961
3. Bartelett, G.R.
Human red cell glycolytic intermediates
J. biol. Chem. 234, 449, 1959
4. Benesch, R., R.E. Benesch
Intracellular organic phosphates as regulators of oxygen release by hämoglobin
Nature 221, 618, 1969
5. Blum, K.O., F. Glogner
Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels menschlicher Erythrocyten in Abhängigkeit von Temperatur, Gasphase und Glucose
Z. exper. Med. 136, 52, 1962
6. Bollmann, J.L., F.C. Mann
The physiology of the liver. The utilization of fructose following the complete removal of the liver.
Amer. J. Physiol. 96, 683, 1931
7. Brühl, W.
in "Leber- und Gallenwegserkrankungen"
Stuttgart 1970
8. Burger, R., J.M. Löwenstein
Adenylate deaminase: Regulation of deamination pathways in extracts of rat heart and lung
J. biol. Chem. 242, 5281, 1967

9. Chapman, R.G., M.A. Hennessey, A.M. Waltersdorff,
F.M. Heunneken and B.W. Gabrio
Levels of glycolytic enzymes and regulation of glycolysis
J. clin. Invest. 41,1249,1962
10. Clarkson, E.M. and M. Mainzels
Sodium transfer in erythrocytes
J. Physiology 129,476,1955
11. Corvilain, J.
Effects of fructose infusion on glucose uptake and circulation insulin
like activity in normal men
J. physiol. 155,337, 1961
12. Darragh, J., R. Tagnon
Fructose for diabetic ketoses
J. clin. Invest. 32,1214, 1953
13. Dunker, E., H. Passow
Zwei Arten des Anionenaustausches bei den roten Blutkörperchen
verschiedener Säugetiere
Pflügers Archiv ges. Phys. 256,446, 1953
14. Elliot, W.C., L.S. Cohen, M.D. Klein, F.J. Lane, R. Gorlin
Effect of rapid fructose infusion in man
J. clin. Invest. 43,1244, 1964
15. Förster, H., E. Meyer, M. Ziege
Erhöhung von Serumharnsäure und Serumbilirubin nach hochdosierten
Infusionen von Sorbit, Xylit und Fruktose
Klin. Wschr. 48,878, 1970
16. Gerlach, E., B. Deuticke, J. Duhn
Phosphatpermeabilität und Phosphatstoffwechsel menschlicher Erythro-
cyten und Möglichkeiten ihrer experimentellen Beeinflussung
Pflügers Archiv ges. Physiol. 280,243, 1964
17. Gerlach, E., A. Fleckenstein, E. Gross
Der intermediäre Phosphatstoffwechsel des Menschen-Erythrocyten
Pflügers Archiv ges. Physiol. 266,528, 1958

18. Gerlach, E., K. Liebben, B. Deuticke
Studien über den Phosphatstoffwechsel in normalen und pathologischen Erythrocyten unter Verwendung von Radio-Phosphor (P-32).
Nucl.-Med. (Stuttg.) 2, Suppl. 1, 151, 1962
19. Gourley, D.R.H., Gunmill, C.L.
The effect of temperature upon the uptake of radioactive phosphate by human erythrocytes in vitro
J. cell. and comp. Physiol. 35, 341, 1950
20. Griffith, J.P., E.T. Waters
The utilization of fructose in the mammalian organism as shown by experiments on hepatectomized and eviscerated preparations
Amer. J. Physiol. 117, 134, 1936
21. Hahn, L., G. Hevesey
Rate of penetration of ions into erythrocytes
Acta physiol. Scand. 3, 193, 1941-42
22. Heinz, F., W. Lamprecht
Enzyme des Fruktose-Stoffwechsels
Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 855, 1967
23. Heinz, F., W. Lamprecht, J. Kirsch
Enzymes of fructose metabolism in human liver
J. clin. Invest. 47, 1826, 1968
24. Herden, N.N.
in "Praxis der Intensivbehandlung"
Hrsg. P. Lawin, Stuttgart 1971
25. Hers, H.G., T. Kusaka
Le mecanisme de transformation de glucose en fructose par les vesicules seminales
Biochem. Biophys. Acta 22, 202, 1956
26. Heuckenkamp, P.-U., Zöllner, N.
The comparative metabolism of carbohydrates administered intravenously
Nutr. Metabolic. 14, 58, 1972

27. Heuckenkamp, P.-U., Hagen, K., Mahrenholz, U., Zöllner, N.
Vergleichende Untersuchungen der Harnsäure- und Phosphatspiegel bei
Gesunden und Patienten mit manifester Gicht während mehrstündiger
i.v. Fructosezufuhr
Verhandlungen d. Deutschen Forschungsgesellsch. f. Inn. Med.
78. Band, München 1972
28. Heuckenkamp, P.-U., Zöllner, N., E. Nechwatal
Über das Verhalten von Galaktose, Glucose, Insulin und freien Fett-
säuren im Serum, sowie die Ausscheidung von Galaktose und Glucose
während mehrstündiger Galaktoseinfusion beim Menschen
Inaugural-Dissertation 1971 in München
29. Heuckenkamp, P.-U., Schill, K., Zöllner, N.
Zum Mechanismus des Serumharnsäureanstieges unter konstanter
Fructoseinfusion beim Menschen
Verhandl. d. Deutschen Gesellsch. f. Inn. Med.
77. Band. München 1971
30. Hockerts, Th., Lamprecht, W.
Untersuchungen über den Herzstoffwechsel. Die Beeinflussung der
Herzenergetik durch Adenosinphosphate (ATP, ADP, AMP) und
Glykolysesubstrate (Brenztraubensäure) nach Fruktose- und Glucosegaben
Die Medizinische 289, 1957
31. Jahrmärker, H.
Über die Aktivierung der Glykose in menschlichen Erythrocyten durch
anorganisches Phosphat
Habilitationsschrift 1963
32. Jahrmärker, H.
Activation of glycolysis in human erythrocytes by inorganic phosphate
6. Intern. Congress of Biochemistry, New York City
26. Juli - 1. Aug. 1964
33. Jahrmärker, H.
Kationentransport an Erythrocyten in Abhängigkeit von Substratstoffwech-
sel
in "Transport und Funktion intracellulärer Elektrolyte"
München 1967, Hrsg. H. Keuck

34. Jahrmärker, H., E. Deutsch, E. Gerlach, K. Moser
Stoffwechsel und Membranpermeabilitäten von Erythrocyten und
Thrombocyten
I. Intern. Symp. Wien 17. - 20. Juni 1968
35. Kaye, R.
Study of glucose and fructose metabolism in infants
J. clin. Invest. 37, 752, 1958
36. Kiyasu, J.Y., I.L. Chaikoff
On the manner of transport of absorbed fructose
J. biol. Chem. 224, 935, 1956
37. Lamprecht, W., Heinz, F.
Isolierung von Glycerinaldehyddehydrogenase aus Rattenlebern
Zschr. f. Naturforschung I, 36, 465, 1958
38. Landau, B.R.
Quantitation of the pathways of fructose metabolism in normal and
fructose-intolerant subjects
J. Lab. clin. Med. 78, 608, 1971
39. Leuthardt, F.
Über die Stellung der Fruktose in Intermediärstoffwechsel
8. Colloquium d. Gesellsch. f. Phys. Chem. Mosbach Baden 1958
40. Lichtmann, M.A., D.R. Miller, R.B. Freeman
Erythrocyte-ATP-depletion during hypophosphatemia in a uremic
subject
The New England Journal of Medicine 240, 1969
41. Lichtman, M.A., D.R. Miller, J. Cohen, C. Waterhouse
Reduced red-cell-glycolysis, 2,3-DPG and ATP concentration, and
increased hämoglobin-oxygen-affinity by Hypophosphatemia
Annals of Internal Medicine 74, 562, 1971
42. Löhr, G.W., H.D. Waller
Zellstoffwechsel und Alterung
Klin. Wschr. 37, 833, 1959

43. Löhr, G.W., H.D. Waller, D. Kardes, B. Schlegel, A.A. Müller
Zur Biochemie der Alterung menschlicher Erythrocyten
Klin. Wschr. 36, 1008, 1958
44. Lowry, B.A., M.K. Williams, I.M. London
Enzymatic deficiencies of purine nucleotide synthesis in the human erythrocyte
J. biol. Chem. 237, 1622, 1962
45. Lowry, O.H., J.V. Passonneau, F.X. Hasselberger, O.W. Schulz
Effect of ischemia on known subjects and cofactors in the glycolytic pathway in brain
J. biol. Chem. 239, 18, 1964
46. Luke, R.G.
Fructose and glucose tolerance in uremia
J. Lab. clin. Med. 64, 731, 1964
47. Macho, L.
Changes of organic phosphate esters during glycolysis in blood following by a paper chromatography method
Nature 180, 1351, 1957
48. Mäenpää, P.H., K.O. Raivio, M.P. Kekomäki
Liver adenine nucleotides: Fructose induced depletion and its effect on protein synthesis
Science 161, 125, 1968
49. Michel, D., W. Lamprecht, L. Göldel, W. Zimmermann
Zur Wirkung von Fruktose und Glucose auf den Gehalt von Kohlen-säuremetaboliten und Adenosinphosphaten im Lebervenenblut bei Gesunden und Zirrhotikern
Hoppe-Seyler Z. physiol. Chem. 342, 140, 1965
50. Miller, M.
Metabolism of intravenous fructose and glucose in normal and diabetics subjects
J. clin. Invest. 31, 115, 1952
51. Minakami, S., H. Yoshikawa
Inorganic phosphate and erythrocyte glycolysis
Biochem. Biophys. Acta 99, 175, 1965

52. Moore, B.W.
ATPN specific glycerol Dehydrogenase from liver
J. Amer. chem. Soc. 31, 5837, 1959
53. Mueller, C.B., A.B. Hastings
The rate of transfer of phosphorus across the red blood cell membrane
J. biol. Chem. 189, 869, 1951
54. Murphy, J.R.
Demonstration of aerobic oxydative glucose metabolism in the erythrocyte
J. Lab. clin. Med. 50, 936, 1957
55. Murphy, J.R.
Erythrocyte metabolism. II. Glucose metabolism and pathways
J. Lab. clin. Med. 55, 286, 1960
56. Nakao, K., T. Wada, T. Kamiyama
A direct relationship between ATP-level and in vivo viability of erythrocytes
Nature 194, 877, 1962
57. Passonneau, J.V., O.H. Lowry
Phosphofructokinase and the Pasteur-Effect
Biochem. Biophys. Res. Comm. 7, 10, 1962
58. Patzschke, K.
Über die Wirkung der Fruktose auf die Konzentration der Glucose im Blute stoffwechselgebundener Menschen
Klin. Wschr. 33, 390, 1955
59. Peerheenteysa, J., Raivio, K.O.
Fructose-induced hyperuricaemia
Lancet 1967, II, 528
60. Pletscher, A., H. Fahrländer, H. Staub
Zum Kohlenhydratstoffwechsel: Fruktoseumsatz bei Gesunden, Diabetikern und Leberkranken
Helv. Physiol. Acta 9, 46, 1951

61. Pletscher, A., W. von Planta, A. Henzinger
Beeinflussung der Fruktose- und Glucosepermeabilität von Erythrocyten
durch Temperatur, Cortison und Insulin
Helv. Physiol. Acta 13, 18, 1955
62. Prankerd, T.A.J.
Chemical changes in stored blood, with observations on the effect of
adenosine
Biochem. J. 64, 209, 1956
63. Prankerd, T.A.J., K.J. Altmann
A study of the metabolism of phosphorus in mammalian red cells
Biochem. J. 58, 622, 1954
64. Rapoport, S.H.
The regulation of glycolysis in mammalian erythrocytes
Essays in Biochem. 4, 69, 1968
65. Rapoport, S.H., E.C.G. Hofmann
Untersuchungen über den Atmungsstoffwechsel von Retikulocyten
Biochem. Z. 326, 493, 499, 1955
66. Rapoport, S.H., G.M. Guest, M. Wing
Size, hämoglobin content and acid-soluble phosphorus of erythrocytes
of rabbits with phenylhydrazine-induced reticulocytosis
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 57, 344, 1944
67. Rapoport, S.H., H. Hinterberger, E.C.G. Hofmann
Die begrenzende Rolle der Hexokinase-Reaktion für die anaerobe
Glykolyse der roten Zelle
Naturwissenschaften 48, 501, 1961
68. Rapoport, S.H., Ch. Nieradt
Inwieweit verläuft die Glykolyse im Säugetier-Erythrocyten über
2,3-Diphosphoglyzerinsäure? Über eine Variante des glykolytischen
Zyklus auf dem Niveau der Phosphoglyzerinsäure
Biochem. Z. 326, 231, 1955
69. Rapoport, S., Luebering, J.
An optimal study of diphosphoglyceromutase
J. biol. Chem. 196, 583, 1952

70. Reinecke, R.M.
The kidney as a locus of fructose metabolism
Amer. J. Physiol. 141, 669, 1944
71. Rizzo, S.C., R.E. Eckel
Control of glycolysis in human erythrocyts by inorganic phosphate and sulfate
J. Physiol. 211, 429, 1966
72. Rohdewald, M., Weber, M.
Über die papierchromatisch ermittelten Gehalt von Phosphorverbindungen in der säurelöslichen Fraktion des menschlichen Blutes
Hoppe-Seyler Z. physiol. Chem. 306, 90, 1957
73. Rose, I.A., J.V.B. Warms
Control of the glycolysis in the human red blood cell
J. biol. Chem. 241, 4848, 1966
74. Rose, I.A., J.V. Warms, E.L. OConnell
Role of inorganic phosphate in stimulating the glucose utilization of human red blood cells
Biochem. and Biophys. Res. Comm. 15, 33, 1964
75. Rummel, W., K. Pflieger, E. Seifen
Die pH-Abhängigkeit der Aufnahme und Abgabe von anorganischem Phosphat an Erythrocyten
Biochem. Z. 330, 310, 1958
76. Scheibe, O.
Energiezufuhr im postoperativen Stadium
Langenbecks Arch. Klin. Chir. 292, 124, 1958
77. Setlow, B., R. Burger, J.M. Löwenstein
Adenylate deaminase: The effect of adenosine and guanosine triphosphates on activity and the organ distribution of the regulated enzym
J. biol. Chem. 214, 1244, 1966
78. Schauer, R., G. Hillmann
Beiträge zum Mechanismus des Phosphattransportes in Erythrocyten des Menschen
Hoppe-Seyler Z. physiol. Chem. 325, 9, 1961

79. Schrier, S. L.
ATP-synthesis in human erythrocyte membrane
Biochem. and Biophys. Acta 135, 591, 1967
80. Schröter, W., H. v. Heiden
Kinetik des 2,3-Diphosphoglyzeratumsatzes im menschlichen Erythrocyten
Biochem. Z. 311, 387, 1965
81. Sunzel, H.
Metabolism of fructose and glucose
J. clin. Invest. 32, 273, 1953 und
Metabolic response to intravenous glucose and fructose in the immediate postoperative period
Acta chir. Scand. 115, 325, 1958
82. Thorn, W., E.W. Busch, A. Philippu, F. Liemann
ATP, ADP, Pyruvat- und Laktatgehalt im Blut und Leber nach i.v. Fruktose- und mannosebelastung
Pflügers Arch. ges. Physiol. 272, 490, 1961
83. Travis, S. F.
Alteration of red-cell-glycolytic intermediates and oxygen transport as a consequence of hypophosphatemia in patients receiving i.v. hyperalimentation
The New England Journal of Medicine 285, 763, 1971
84. Tsuboi, K. K.
Limiting role of adenine nucleotide in the glycolysis of the human erythrocyte
J. biol. Chem. 240, 582, 1965
85. Tsuboi, K. K., J. F. Allen, K. Fukunaga
Cofactors and erythrocyte glycolytic capacity
J. biol. Chem. 241, 1616, 1966
86. Tsuboi, K. K., K. Fukunaga
Inorganic phosphate and enhanced glucose degradation by the intact erythrocyte
J. viol. Chem. 240, 2806, 1965

87. Vestergaard-Bogind, B.
The influence of the concentration of inorganic phosphate on the kinetics of the uptake of (32-P) phosphate ions
Biochem. and Biophys. Acta 66, 93, 1963
88. Weed, R.I., P.L. LaCelle, E.W. Merrill
Metabolic dependence of red cell deformability
J. clin. Invest. 48, 795, 1969
89. Whittam, R., M.E. Ager
The connection between active cation transport and metabolism in erythrocytes
Biochem. J. 97, 214, 1965
90. Whittam, R., M.E. Ager, J.S. Wiley
Control of lactat production by membrane adenosine triphospate activity in human erythrocytes
Nature 202, 1111, 1964
91. Wolf, H.P., W. Queisser, K. Beck
Der initiale Phosphatabfall im Serum von Gesunden und Leberkranken nach intravenöser Verabreichung von Hexosen und Zuckeralkoholen
Klin. Wschr. 47, 1084, 1969
92. Woods, H.F.
The cause of hepatic accumulation of fructose-1-phospate on fructose loading
Biochem. J. 119, 501, 1970
93. Zipursky, A., L.G. Israels
Transport of phosphate into the erythrocyte
Nature 189, 1013, 1961
94. Zöllner, N., N. Berhenke, P.-U. Heuckenamp
Vergleiche der Verwertung der Fruktose und Glukose beim Menschen bei langdauernder parenteraler Zufuhr
Klin. Wschr. 45, 848, 1967
95. Zöllner, N., P.-U. Heuckenamp, N. Nechwatel
Über die Verwertung und renale Ausscheidung von Fruktose während ihrer langdauernden i.v. Zufuhr
Klin. Wschr. 46, 1300, 1968

Lebenslauf

26.9.74

Ich, Adolf Wilhelm Eckhardt wurde am 17.03.1948 als Sohn des Getränkegroßhändlers Fritz Eckhardt und dessen Ehefrau Liesel, geb. Hildebrandt, geboren.

1954 wurde ich in der Volksschule in Großalmerode eingeschult, 1958 wechselte ich auf die Realschule in Großalmerode über. Im Jahre 1961 entschlossen sich meine Eltern und ich für den Besuch des Freiherr-vom-Stein-Gymnasiums in Hess. Lichtenau. An dieser Schule legte ich im November 1966 meine Reifeprüfung ab.

Nachdem ich meinen Militärdienst beim Bundesgrenzschutz in Eschwege abgeleistet hatte, begann ich im April 1968 das Studium der Human-Medizin an der Maximilian-Universität in München. Im Februar 1971 bestand ich die ärztliche Vorprüfung und konnte im Juni 1974 mein Staatsexamen an der Universität München ablegen.

Im November dieses Jahres hoffe ich das Doktor-Diplom der Medizinischen Fakultät der Universität München zu erlangen.

